

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1963

THÈSE N°

217

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Dario, Claude MODIGLIANI

Né le 9 juin 1927, à Tunis (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le

196

**Intérêt thérapeutique
d'une nouvelle série de phénols
(cyclohexyl-phénols)**

Président : M. DOMART, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1963

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : MODIGLIANI

Prénoms : DARIO, CLAUDE

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

MODIGLIANI (DARIO, CLAUDE) — Intérêt thérapeutique d'une nouvelle série de phénols (cyclohexyl-phénols). — Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1963, in-8°, 80 p., 12 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1963, N°).

MODIGLIANI (DARIO, CLAUDE) — Intérêt thérapeutique d'une nouvelle série de phénols (cyclohexyl-phénols). — Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1963, in-8°, 80 p., 12 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1963, N°).

MODIGLIANI (DARIO, CLAUDE) — Intérêt thérapeutique d'une nouvelle série de phénols (cyclohexyl-phénols). — Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1963, in-8°, 80 p., 12 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1963, N°).

MODIGLIANI (DARIO, CLAUDE) — Intérêt thérapeutique d'une nouvelle série de phénols (cyclohexyl-phénols). — Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1963, in-8°, 80 p., 12 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1963, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1963

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Dario, Claude MODIGLIANI

Né le 9 juin 1927, à Tunis (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le

196

Intérêt thérapeutique
d'une nouvelle série de phénols
(cyclohexyl-phénols)

Président : M. DOMART, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN : Léon BINET, *Membre de l'Institut*

1^{er} ASSESSEUR : Jean VERNE — 2^e ASSESSEUR : Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Éducat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales :	
<i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.) — <i>Cochin</i> : LÉGER (L.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.)	
— <i>Pitié</i> : CORDIER (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.) — <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.)	
— <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurg. orthopédique et réparat. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) . .	GAUDART D'ALLAINES (F. DE)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) . .	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) . .	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) .	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales :	
<i>Boucicaud</i> : LENÈGRE (J.) — <i>Broussais</i> : SOULIÉ (P.) — <i>Cochin</i> : JUSTIN-BESANÇON (L.) :	
<i>Brouet</i> (G.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIÉTY (M.) — <i>Lariboisière</i> : SÈZE (S. DE) — <i>Pitié</i> :	
<i>DREYFUS</i> (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : KOURILSKY (R.).	
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. DE)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales :	
<i>Baudelocque</i> : LACOMME (M.) — <i>Foch</i> (Suresnes) : MERGER (R.).	
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) .	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) . .	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) . . .	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-ptisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) .	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) . . .	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) . .	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Médecine	BOUR (H.), LHERMITTE (F.), PEQUIGNOT (H.)
--------------------	--

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :

MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.);
GILLOT (C.); OLIVIER (G.).

Anatomie pathologique :

Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.), *pr. s. ch.*;
MM. ABELANET (R.); BUSSER (F.);
CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.).
m. conf.; NEZELOFF (Ch.); ORCEL (L.);
PAILLAS (J.).

Anesthésiologie :

MM. KERN (E.); VOURC'H (G.).

Bactériologie :

MM. BARBIE (P.); CHRISTOL (D.);
LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).

Biochimie médicale :

MM. BAULIEU (Et.), *m. conf.*; BOU-
RILLON (R.); CARTIER (P.); DREYFUS (J.-Cl.);
GONNARD (P.); KRUH (J.); JÉROME (H.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. PLAS (F.).

Carcinologie :

MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.);
MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).

Dermato-Syphiligraphie :

MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.).

Electro-Radiologie :

M. LEDOUX-LEBARD (G.).

Hématologie :

MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.);
DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).

Histologie :

MM. COIJARD (R.), *pr. s. ch.*;
MAROIS (M.); RACADOT (J.).

Hydrologie :

MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).

Hygiène :

MM. BOYER (J.), *pr. s. ch.*; BLANCHER (G.);
Mlle CORRE-HURST (L.); M. SAPIN-JALOUSTRE (H.).

Maladies infectieuses :

MM. BASTIN (R.); DUPONT (V.).

Médecine légale :

MM. DEROBERT (L.), *pr. s. ch.*;
FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HADENGUE (A.).

Médecine du travail : M. ALBAHARY (C.).

Neuro-chirurgie : M. PERTUISET (B.).

Obstétrique :

MM. GRANJON (A.); HERVET (E.);
LE LORIER (G.); LÉVY (J.); MORIN (P.);
MUSSET (R.); ROBEY (M.); SENÈZE (J.);
SUREAU (C.); THOYER-ROZAT (J.).

Ophthalmologie :

MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.);
SARAUX (H.).

Orthopédie :

MM. JUDET (R.); MEARY (R.); POSTEL (M.);
RAMADIER (J.).

Oto-rhino-laryngologie :

MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.).

Parasitologie :

MM. GOLVAN (Y.); LAPIERRE (J.).

Pathologie chirurgicale :

MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.);
CAUCHOIX (J.); CERBONNET (G.);
CHATELIN (C.-L.); DUBOST (Ch.);
DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.);
GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART
d'ALLAINES (Cl. de); GERMAIN (A.);
LATASTE (J.); LÉVÊQUE (B.); LOYGUE (J.);
MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.);
PERROTIN (J.); ROBERT (H.); THOMERET (G.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.).

Pathologie expérimentale :

MM. BENHAMOU (J.-P.); BERTHAUX (P.);
BOIVIN (P.); CROSNIER (J.); HARTMANN (L.);
LEPER (J.); MAURICE (J.); MIKOL (Cl.);
RICHEL (G.).

Pathologie médicale :

MM. AUSSANNAIRE (M.); BOUVIER (J.);
POUVRAIN (Y.); BRICAIRE (H.); BRISSAUD (H.);
BROCARD (H.); BUGE (A.); CATINAT (J.);
CHRÉTIEN (J.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.);
COURY (C.); ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.);
FRITEL (D.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.);
HOUSSET (E.); LAROCHE (Cl.); LESOBRE (R.);
MACREZ (C.); MOREAU (L.); NICK (J.); ROYER (P.);
TOURNEUR (R.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture :

MM. JOSEPH (R.); LAFOURCADE (J.);
LEPERCQ (G.); MANDE (R.); MOZZICONACCI (P.);
POLONOVSKI (C.); ROSIER (A.); VIALATTE (J.).

Pharmacologie :

MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie :

MM. BARRES (G.); DEJOURS (P.); DURAND (J.);
GIRARD, *m. conf.*; HUGELIN (A.); SCHERRER (J.).

Physique médicale :

MM. CHANTEUR (J.); GOUGEROT (L.), *m. conf.*,
pr. s. ch.; GREMY (F.), *m. conf.*;
MILHAUD (G.); PELLERIN (P.); ROUCAYROL (J.-Cl.);
TUBIANA (M.), *m. conf.*

Pneumo-ptisiologie :
 MM. KREIS (B.); MEYER (A.);
 RENAULT (P.).

Psychiatrie : M. PICHOT (P.).

Psychiatrie infantile :
 MM. DENIKER (P.); DUCHÉ (D.);
 FLAVIGNY (H.); LAPRESLE (J.).

Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).

Stomatologie :
 M. CERNÉA (P.); Mme CHAPUT (A.),
m. conf. agr.; M. GRELLET (M.).

Thérapeutique :
 MM. CHASSAGNE (P.); LAMOTTE (M.);
 MARCHE (J.).

Urologie :
 MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.);
 QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale :
 MM. ABOULKER (P.); AMELINE (A.),
pr. s. ch.; VERNE (J.-M.).

Clinique médicale :
 MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.);
 THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale :
 MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :
 MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).

Clinique oto-rhino-laryngologique :
 M. MADURO (R.).

Clinique pédiatrique et puériculture :
 M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	M. HAUDUROY (P.), <i>prof. sans chaire</i>
Pathologie chirurgicale	M. RUDLER (J.), <i>prof. sans chaire</i>

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153701_0102

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRÉ DOMART

Professeur de la Chaire de Séméiologie Médicale

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter
de présider cette thèse.*

*Que ce modeste travail soit digne de
son école grandissante.*

MEIS ET AMICIS

*Que cette thèse soit un chaleureux
hommage aux sacrifices et au soutien
que vous m'avez toujours consentis.*

AVANT-PROPOS

Au cours des années passées, tant à la Faculté de Médecine que dans les hôpitaux parisiens et de la région de Paris, aux côtés des plus éminents Maîtres de la Médecine française, nous espérons avoir acquis cette psychologie du malade et ce sens de l'humain qui devraient être l'apanage de tous médecins praticiens.

Notre admission au sein du laboratoire de physiologie devait combler nos vœux.

Nous pouvions ainsi approfondir cette science fondamentale qui est à la base de la séméiologie médicale au contact de ses plus grands Maîtres.

MONSIEUR LE DOYEN LÉON BINET

Titulaire de la Chaire de Physiologie.

A la bonté duquel nous devons le grand honneur d'avoir été admis dans son Laboratoire.

MONSIEUR LE PROFESSEUR D. BARGETON

Titulaire de la Chaire de Physiologie appliquée.

« Médecin sans malade » comme il s'intitula lors de sa leçon inaugurale mais qui n'en est pas moins un chercheur éminent doué d'un sens critique aigu.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.L. PARROT

Titulaire de la Chaire de Physiologie Pathologique.

Dont les travaux ont une telle assise scientifique que dès leur parution ils sont d'emblée admis parmi les grandes idées classiques.

MONSIEUR LE DOCTEUR P. GLEY

Membre de l'Académie de Médecine, Chef de travaux pratiques.

Dont nous sommes le modeste assistant.

Il nous a toujours conseillé avec bienveillance et discernement. Son immense savoir et sa modestie nous ont été d'un grand secours; tant en physiologie que sur le plan humain. A ses côtés nous nous sommes grandi.

MONSIEUR LE DOCTEUR M.V. STRUMZA

Chargé de cours de Biologie Aéronautique.

Qui nous a permis de travailler dans son Laboratoire où nous avons acquis la conviction que clinique et recherche, termes si souvent opposés, étaient parfaitement conciliables.

Il est pour nous un exemple par son éminente discrétion qui lui a fait sacrifier les gloires officielles au respect de ses paires.

C'est au PROFESSEUR ANDRÉ DOMART

Qui nous a fait l'honneur de nous compter parmi ses élèves et dont l'étendue des connaissances, la précision du diagnostic, la clarté de l'enseignement nous ont fortement marqué, que nous devons notre vocation de généraliste.

Nous ne saurions terminer cet avant-propos sans mentionner nos deux dernières années passées à l'Hôpital de Longjumeau en qualité d'interne perturbateur, parfois, d'usages établis. Nous y avons bénéficié des conseils :

du DOCTEUR CULIOLI

Chef du Service de Maternité.

Dont nous avons admiré les qualités et qui nous a fait l'honneur de nous compter parmi ses amis.

du DOCTEUR BLONCOURT

Chirurgien-Chef.

Dont le sens de l'organisation s'allie à une technique opératoire parfaite.

du DOCTEUR SEGRESTAA

Médecin-Chef.

Notre Maître, ses qualités de clinicien nous ont été d'un grand apport. Dans son esprit, nous resterons un turbulent interne dont le souci constant fut toujours l'intérêt des malades et, par conséquent, la modernisation du Service.

Que le DOCTEUR J.M. GAZAVE

Chef de Laboratoire à la Faculté, brillant élève de Monsieur le Professeur JOST, titulaire de la Chaire de Physiologie comparée à la Faculté des Sciences de Paris.

Qui nous a suggéré le sujet de ce travail et dont les amicales directives, l'extrême bonté et la grande patience, liées à une parfaite connaissance des sciences chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques, nous ont été si précieuses pour la réalisation de cette thèse, nous permette de lui redire ici notre gratitude.

Que tous nos camarades de Salles de garde et de Laboratoire trouvent ici également l'expression de notre sympathie.

Ce travail put être réalisé sous une forme inespérée pour nous grâce à l'aide de :

MONSIEUR JACQUES LAUNEY

Docteur en Droit, directeur général d'un grand Laboratoire français qui étend son activité au monde entier.

Nous avons été sensible non seulement à sa compréhension mais à ses qualités d'intelligence et de cœur.

HISTORIQUE

Les phénols avant l'apparition des bactériostatiques : antiseptie et indice phénol

« Les propriétés du phénol avaient été mises en lumière par les travaux de LISTER, et c'est sur l'emploi de ce corps qu'a reposé la première application des théories de PASTEUR au pansement des plaies. »

En fait, jusqu'à l'apparition des sulfamides, le phénol et ses dérivés représentaient les plus importants médicaments dans la lutte antibactérienne, à tel point que l'étude de l'évaluation de l'activité des antiseptiques a pris pour terme de référence le phénol.

En effet, le pouvoir antiseptique d'un composé est chiffré par ce qu'on appelle le coefficient phénol qui est le rapport entre la dilution de ce composé qui tue dans un temps donné un germe considéré et la dilution de phénol qui produit le même effet dans le même temps.

A la suite du phénol ordinaire (acide phénique des anciens auteurs), de nombreux dérivés du phénol et de nombreux composés polyphénolés ont été proposés.

La naissance de ces produits se justifie par le désir de substituer des composés plus actifs et moins toxiques au phénol dont la causticité extrêmement élevée (nécrose des tissus) et les propriétés antiseptiques modestes et limitées (staphylocoque et colibacille) en restreignaient considérablement l'utilisation.

Ainsi furent étudiés successivement :

A) LES MONOPHENOLS

- *méthyl-phénol* ou *crésol* (OH en ortho, méta ou para)
- *para-isopropyl méta-crésol* ou *thymol*
- *thymol di-iodé* (ou *aristol*)
- *benzyl-phénol*

B) LES NAPHTOLS α ET β (OU BENZO-NAPHTOLS)

C) LES DI-PHENOLS ET DERIVES

- *pyrocatechine* (OH en position 1 et 2)
- *résorcine* (OH en position 1-3)
- *hydroquinone* (OH en position 1-4)
- *gaïacol* (dérivé méthylé en 2 de la pyrocatechine)
- *sulfo-gaïacol*
- *hexyl-résorcine*

D) LES TRIPHENOLS

- *pyrogallol* (OH en position 1-2-3)

E) DERIVES COMPLEXES DES PHENOLS

- dérivés antraquinoniques, nitro-phénols, halogéno-phénols, dérivés sulfonés, etc.

Parmi ceux-ci, les crésols, naphthols, benzonaphthols n'offrent aucun intérêt.

Le thymol, bien moins toxique que le phénol, est un antiseptique 10 fois plus puissant.

Le gaïacol possède des propriétés analgésiques non négligeables.

Mais c'est incontestablement l'*hexylrésorcinol* qui marque un progrès certain : 40 fois plus antiseptique que le phénol, 150 fois plus que le résorcinol, actif principalement sur le staphylocoque et le bacille Coli, peu toxique, il fut administré avec bonheur à la dose de 0,30 g à 0,40 g par prise dans les affections de l'arbre urinaire.

Il est bien évident cependant que l'activité antibactérienne de ce composé est devenue très nettement insuffisante en regard des médicaments actuels.

En plus de leurs propriétés antiseptiques, les phénols possèdent des propriétés analgésiques non négligeables.

Elles ont trouvé leur emploi en analgésie locale (dans le traitement des otalgies sous forme de glycérine phéniquée) et pour les petites interventions chirurgicales superficielles (mélange de Bonain : eutectique phénol-menthol-cocaïne).

Les phénols après l'apparition des sulfamides et des antibiotiques

*Notions d'antibiose, anti-facteurs de croissance,
apparition des cyclohexyls-phénols*

L'apparition des sulfamides, le 15 février 1935 (G. DOMAGK en Allemagne), a porté un coup mortel aux phénols en faisant apparaître la notion de bactériostase.

Cette notion, dont nous parlerons plus loin, permettait désormais une action antibactérienne chez le malade à la fois beaucoup plus efficace et beaucoup moins toxique.

Les phénols semblaient alors ne plus présenter qu'un intérêt historique pour la médecine.

Cependant, si les phénols n'intéressaient plus les thérapeutes, ils restaient l'un des grands sujets d'études pour les chimistes. Les industries lourdes chimiques, en effet, se trouvaient à la tête de quantités énormes de sous-produits constitués par les phénols et cherchaient à étendre leur emploi, c'est-à-dire, pour elles, à en assurer l'écoulement.

C'est ainsi que l'un des spécialistes de la question, Guy LEJEUNE [8], a synthétisé toute une série de méthyl-cyclohexyl-phénols, dont un certain nombre absolument originaux.

Dans une étude préliminaire, GAZAVE [4], soit seul, soit avec divers collaborateurs, a étudié les propriétés bactériostatiques de ces composés de façon systématique et a retenu principalement deux de ces corps qui font l'objet du présent travail.

Ce sont :

- le diméthyl-3,5 cyclohexyl-2 phénol (que nous nommerons dans cette étude pour plus de commodité : COMPOSÉ I);
 - et le dicyclohexyl-4,6 méthyl-3 phénol (Composé II).
-

ETUDE CHIMIQUE DES CYCLOHEXYLS-PHENOLS

Il n'est pas dans notre attribution de faire une étude chimique complète de ces produits, mais nous avons tenu à avoir des documents précisant :

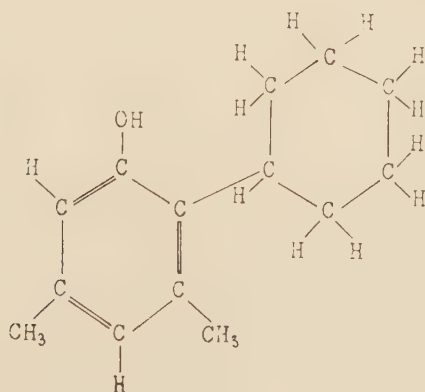
- a) l'identité exacte des produits ;
- b) leur degré de pureté ;
- c) leurs constantes physiques (en particulier la solubilité).

C'est pourquoi nous croyons bon de reproduire dans ce travail les éléments dont nous avons disposé pour :

1) Le Diméthyl-3,5 cyclohexyl-2 phénol (Composé I)

Formule brute : $C_{14}H_{20}O$.

Formule développée :



Poids moléculaire : 204.

Pourcentage des éléments :

C % = 82,35

H % = 9,80

O % = 7,85

Propriétés physiques :

— Aspect : cristaux brillants incolores.

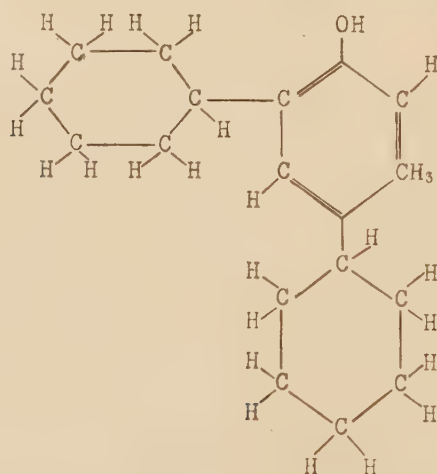
— Point de fusion : 84°.

— Solubilité : très soluble dans l'éthanol, l'éther de pétrole, le benzène ; insoluble dans l'eau.

2) Le Dicyclohexyl-4,6 méthyl-3 phénol (Composé II)

Formule brute : $C_{19}H_{28}O$.

Formule développée :



Poids moléculaire : 272.

Pourcentage des éléments :

C % = 83,8

H % = 10,3

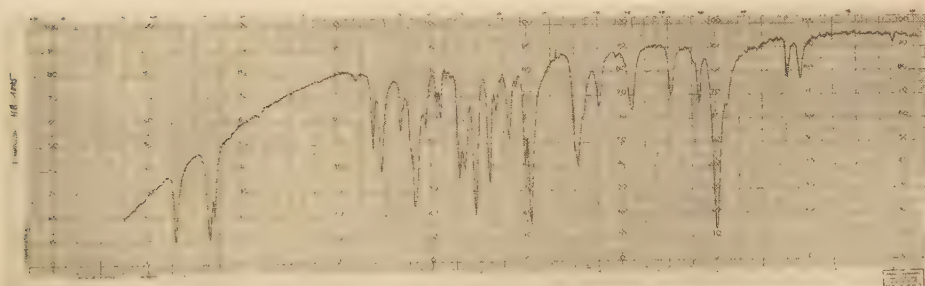
O % = 5,9

Propriétés physiques :

- Aspect : petits cristaux blancs.
- Point de fusion : 89°C
- Solubilité : insoluble dans l'eau ; soluble dans l'alcool, le benzène, le chloroforme, etc.

A titre d'exemple, nous reproduirons la courbe spectrophotométrique infra-rouge du *diméthyl-3,5 cyclohexyl-2 phénol* (Composé I) pour lequel les chimistes qui l'ont effectuée ont conclu :

« L'interprétation de ce spectre permet d'affirmer qu'il est en accord avec la structure annoncée. * »



* Laboratoire Chimi-Consult — Réf. Hh 1005.

ETUDE TOXICOLOGIQUE

A partir du moment où un composé apparaît pharmacologiquement digne d'intérêt, il importe avant tout d'en effectuer l'étude toxicologique expérimentale aussi complète que possible.

Pour ces produits, nous tenons à remercier Monsieur le Professeur Jean SAVEL, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Paris, Chef de Laboratoire des Hôpitaux de Paris, qui a bien voulu nous communiquer les résultats de ses travaux.

Nous rapportons donc ici successivement pour le Composé I et pour le Composé II :

- a) les déterminations des toxicités aiguës ;
- b) les déterminations des toxicités chroniques ;
- c) les études d'intoxications chroniques ;
- d) les études des effets éventuels sur les éléments figurés du sang.

COMPOSE I

TOXICITE AIGUE

**Détermination de la dose létale médiale aiguë
(DLA 50)**

Détermination par la technique de BEHRENS et KARBER [2] sur le rat (jeunes rats Wistar USA mâles, adultes, d'un poids moyen de 140 grammes).

- a) par voie intrapéritonéale ;
- b) par voie orale (tubage gastrique).

On réalise des solutions à différentes concentrations de Composé I dans de l'huile labrafilée, que l'on émulsionne ensuite dans 4 volumes d'eau. On injecte à l'animal 1 ml d'émulsion par 100 g de poids.

Les résultats ci-contre donnent le détail des résultats obtenus.

- a) DLA 50 (IP) = 515 mg/kg
- b) DLA 50 (O) = 875 mg/kg

Les résultats ci-contre donnent le détail des résultats obtenus.

DLA 50 PAR VOIE INTRAPÉRITONÉALE
(Méthode de BEHRENS et KARBER)

Doses en mg/kg	400	450	500	550	DMM 600
(m)					
Nombre d'animaux par lot .	5	5	5	5	5
Nombre de morts	0	1	2	3	5
(a)					
Différence entre 2 doses successives	50	50	50	50	
(b)					
Moyenne du nombre de morts à 2 doses successives	0,5	1,5	2,5		4
a × b	25	75	125		200
Σ (a × b)	25 + 75 + 125 + 200 = 425				
DLA 50 (I.P.)	DMM — $\frac{\Sigma (a \times b)}{m} = 600 - \frac{425}{5} = 515$				

DLA 50 PAR VOIE ORALE
(Méthode de BEHRENS et KARBER)

Doses en mg/kg	800	850	900	950	DMM 1.000
(m)					
Nombre d'animaux par lot .	5	5	5	5	5
Nombre de morts	0	2	4	4	5
(a)					
Différence entre 2 doses successives	50	50	50	50	
(b)					
Moyenne du nombre de morts à 2 doses successives	1	3	4		4,5
a × b	50	150	200		225
Σ (a × b)	50 + 150 + 200 + 225 = 625				
DLA 50 (O)	DMM — $\frac{\Sigma (a \times b)}{m} = 1.000 - \frac{625}{5} = 875$				

COMPOSE I

TOXICITE CHRONIQUE

**Détermination de la dose létale médiale chronique [1]
(DLC 50)**

C'est la dose *totale* qui, administrée par fractions journalières durant 10 jours provoque la mort de 50 % des animaux.

- Animaux en expérience : jeunes rats Wistar mâles adultes, d'un poids moyen de 150 grammes.
- Administration :
 - a) par voie intrapéritonéale ;
 - b) par voie orale.

On réalise des solutions à différentes concentrations de Composé I dans de l'huile labrafilée, que l'on émulsionne ensuite dans 4 volumes d'eau. On injecte à l'animal 1 ml d'émulsion par 100 g de poids.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

- a) DLC 50 (IP) (10 jours) = 2.850 mg/kg
- b) DLC 50 (O) (10 jours) = 3.950 mg/kg

Les tableaux ci-contre donnent le détail des résultats.

DLC 50 PAR VOIE INTRAPÉRITONÉALE DURANT DIX JOURS
(Méthode de BEHRENS et KARBER)

Doses en mg/kg	2.000	2.500	3.000	3.500	DMM 4.000
(m)					
Nombre d'animaux par lot .	5	5	5	5	5
Nombre de morts	0	2	3	4	5
(a)					
Différence entre 2 doses successives	500	500	500	500	
(b)					
Moyenne du nombre de morts à 2 doses successives	1	2,5	3,5	4,5	
a $\times$ b	500	1.250	1.750	2.250	
Σ (a $\times$ b)	500 + 1.250 + 1.750 + 2.250 = 5.750				
DLC 50 (IP) (10 jours) . .	$\text{DMM} \frac{\Sigma (a \times b)}{m} = \frac{5.750}{5} = 2.850$				

DLC 50 PAR VOIE ORALE DURANT DIX JOURS
(Méthode de BEHRENS et KARBER)

Doses en mg/kg	3.000	3.500	4.000	4.500	DMM 5.000
(m)					
Nombre d'animaux par lot .	5	5	5	5	5
Nombre de morts	0	1	3	4	5
(a)					
Différence entre 2 doses successives	500	500	500	500	
(b)					
Moyenne du nombre de morts à 2 doses successives	0,5	2	3,5	4,5	
a $\times$ b	250	1.000	1.750	2.250	
Σ (a $\times$ b)	250 + 1.000 + 1.750 + 2.250 = 5.250				
DLC 50 (10 jours)	$\text{DMM} \frac{\Sigma (a \times b)}{m} = \frac{5.250}{5} = 3.950$				

COMPOSE II

TOXICITE AIGUE

**Détermination de la dose létale médiale aiguë
(DLA 50)**

Détermination par la technique de BEHRENS et KARBER sur le rat (jeunes rats Wistar USA mâles, adultes, d'un poids moyen de 150 grammes).

- a) par voie intrapéritonéale ;
- b) par voie orale (tubage gastrique).

On réalise des solutions à différentes concentrations de Composé II dans de l'huile labrafilée, que l'on émulsionne ensuite dans 4 volumes d'eau. On injecte à l'animal 1 ml d'émulsion par 100 g de poids.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

- a) DLA 50 (IP) = 950 mg/kg
- b) DLA 50 (O) = 995 mg/kg

Les tableaux ci-contre donnent le détail des résultats.

DLA 50 PAR VOIE ORALE
(Méthode de BEHRENS et KARBER)

Doses en mg/kg	900	950	1.000	1.050	DMM 1.100
(m)					
Nombre d'animaux par lot	5	5	5	5	5
Nombre de morts	0	1	3	4	5
(a)					
Différence entre 2 doses successives	50	50	50	50	50
(b)					
Moyenne du nombre de morts à 2 doses successives	0,50	2	3,5	4,5	4,5
a × b	25	100	175	225	225
Σ (a × b)	25 + 100 + 175 + 225 = 525				
DLA 50 (voie orale)	$1.100 - \frac{525}{5} = 995$				

DLA 50 PAR VOIE INTRAPÉRITONÉALE
(Méthode de BEHRENS et KARBER)

Doses en mg/kg	700	800	900	1.000	DMM 1.100
(m)					
Nombre d'animaux par lot	5	5	5	5	5
Nombre de morts	0	1	1	3	5
(a)					
Différence entre 2 doses successives	100	100	100	100	100
(b)					
Moyenne du nombre de morts à 2 doses successives	0,50	1	2	4	4
a × b	50	100	200	400	400
Σ (a × b)	50 + 100 + 200 + 400 = 750				
DLA 50 (I.P.)	$1.100 - \frac{750}{5} = 950 \text{ mg/kg}$				

COMPOSE II

TOXICITE CHRONIQUE

**Détermination de la dose létale médiale chronique [1]
(DLC 50)**

Rappelons que c'est la dose *totale* qui, administrée par fractions journalières durant 10 jours, provoque la mort de 50 % des animaux.

- Animaux en expérience : jeunes rats Wistar USA mâles adultes, d'un poids moyen de 150 grammes.
- Adminstration :
 - a) par voie intrapéritonéale ;
 - b) par voie orale.

On réalise des solutions à différentes concentrations de Composé II dans de l'huile labrafilée, que l'on émulsionne ensuite dans 4 volumes d'eau. On injecte à l'animal 1 ml d'émulsion par 100 g de poids.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

- a) DLC 50 (IP) (10 jours = 4.060 mg/kg
- b) DLC 50 (O) (10 jours) = 4.760 mg/kg

Les résultats ci-contre donnent le détail des résultats.

DLC 50 PAR VOIE ORALE DURANT DIX JOURS

(Méthode de BEHRENS et KARBER)

Doses en mg/kg	4.000	4.500	5.000	5.500	DMM 6.000
(m)					
Nombre d'animaux par lot .	5	2	5	5	5
Nombre de morts	0	5	4	4	5
(a)					
Différence entre 2 doses successives	500	500	500	500	
(b)					
Moyenne du nombre de morts à 2 doses successives	1	3	4	4,5	
a × b	500	1.500	2.000	2.200	
Σ (a × b)	500 + 1.500 + 2.000 + 2.200 = 6.200				
DLC 50	$6.000 - \frac{6.200}{5} = 4.760$				

DLC 50 PAR VOIE INTRAPÉRITONÉALE DURANT DIX JOURS

(Méthode de BEHRENS et KARBER)

Doses en mg/kg	3.000	3.500	4.000	4.500	DMM 5.000
(m)					
Nombre d'animaux par lot .	5	5	5	5	5
Nombre de morts	0	1	2	4	5
(a)					
Différence entre 2 doses successives	500	500	500	500	
(b)					
Moyenne du nombre de morts à 2 doses successives	0,5	1,5	3	4,5	
a × b	250	750	1.500	2.200	
Σ (a × b)	250 + 750 + 1.500 + 2.200 = 4.700				
DLC 50 (O) (10 jours) . .	$5.000 - \frac{4.700}{5} = 4.060$				

Intoxication aiguë et chronique

Aux doses appliquées pour déterminer la DLA 50 et dans l'étude de la toxicité chronique, les mêmes lésions ont été observées avec le *Composé I* et avec le *Composé II*.

CAUSES DE LA MORT PAR INTOXICATION AIGUE (OBTENUE LORS DE LA DÉTERMINATION DE LA DLA 50)

a) PAR VOIE INTRAPÉRITONÉALE

L'examen, tant macroscopique qu'histologique des différents viscères montre :

- une atteinte discrète des cellules hépatiques ;
- une légère atteinte nécrotique des anses intestinales (tunique externe) ;
- une atteinte rénale du type tubulaire plus importante.

b) PAR VOIE ORALE

Les mêmes examens montrent :

- une atteinte assez nette des cellules hépatiques ;
- une atteinte nécrotique de la muqueuse de l'estomac mais , sans perforation ;
- une atteinte rénale du type tubulaire assez marquée.

INTOXICATION CHRONIQUE

Plusieurs études de toxicité subaiguë ou chronique ont été effectuées avec des posologies élevées.

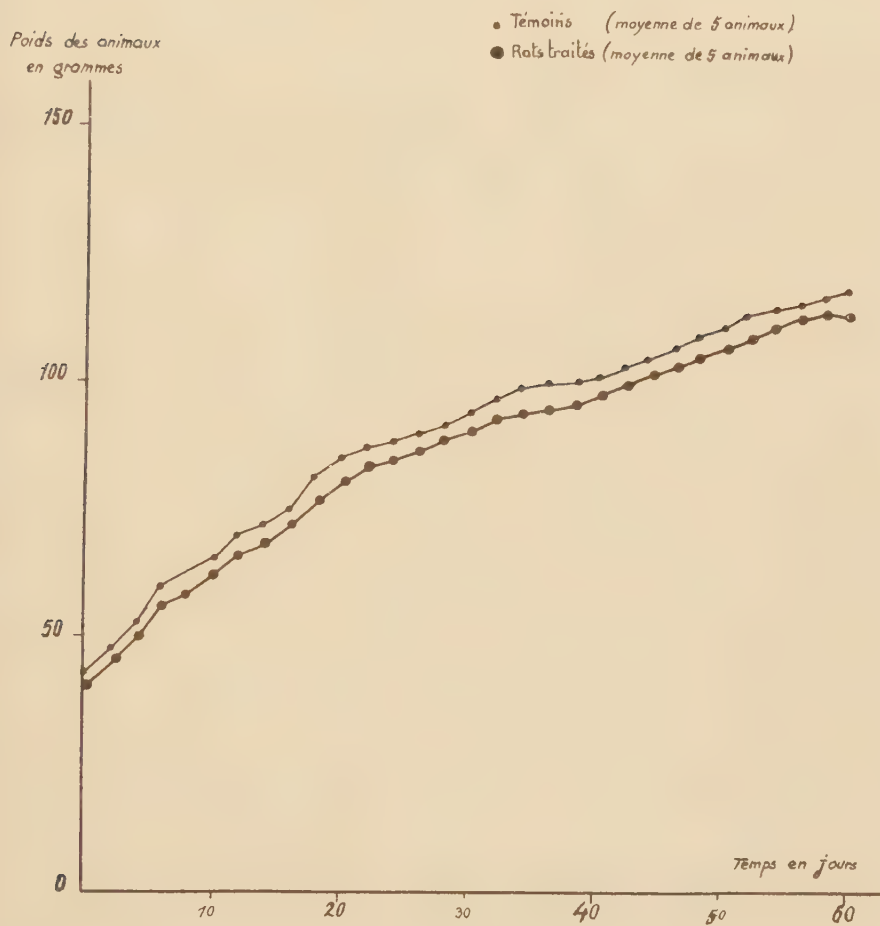
1° Dix jeunes rats mâles Wistar USA adultes et 5 jeunes rats femelles Wistar USA adultes, les uns et les autres d'un poids moyen de 120 g ont reçu par voie orale (tubage gastrique) chaque jour 250 mg de *Composé I* durant 30 jours.

Au bout de ce temps, les animaux ont été sacrifiés et l'autopsie pratiquée. Les examens macroscopiques et microscopiques ont été effectués suivant la technique habituelle.

Ils montrent :

- des lésions nécrotiques du tube digestif et plus particulièrement du cardia et du pylore ;

COURBE DE CROISSANCE DES ANIMAUX



- une atteinte hépatique type hépatite dégénérative à prédominance centro-lobulaire ;
- une atteinte rénale du type tubulaire.

2° Dix rats Wistar d'un poids unitaire de 40 à 45 g ont été répartis en deux lots de cinq, les premiers servant de témoins, les seconds recevant quotidiennement et pendant 60 jours, 100 mg/kg du Composé I.

Pendant toute la durée de l'expérience, les animaux ont été pesés tous les deux jours (voir courbe de croissance). Au terme de l'expérience ils ont été sacrifiés et l'autopsie pratiquée.

Les mêmes lésions ont été observées que dans l'étude précédente, mais toutes les lésions histologiques constatées étaient restées très discrètes et n'avaient pas entravé la croissance normale des animaux traités.

CONCLUSION DE L'ETUDE TOXICOLOGIQUE DES COMPOSES I ET II

La place réservée dans le présent travail à l'étude toxicologique des produits pourra paraître excessive dans le cadre strictement médical et traditionnel. Mais des événements douloureux et récents ont mis en relief l'importance primordiale de ces contrôles et orienté l'esprit médical vers une prudence accrue qui incite le praticien à s'entourer de toutes garanties avant d'entreprendre l'expérimentation clinique et de s'assurer que les traitements envisagés comportent une très large marge de sécurité thérapeutique et ne troublent pas la croissance normale des sujets.

Etude de la tolérance locale

• PRINCIPE DE LA MÉTHODE

Elle consiste à appliquer une solution du produit à tester sur la peau d'animaux, dépoilée ou scarifiée, et également sur leurs muqueuses.

• TECHNIQUE EMPLOYÉE

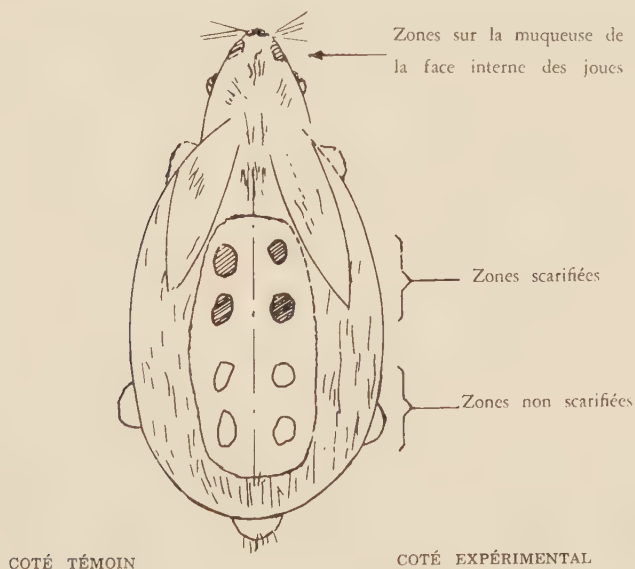
Les *Composés I* et *II* ont été solubilisés dans de l'huile d'olive interestérifiée à 5 %.

- ANIMAUX UTILISÉS

Lapin mâle adulte d'un poids de 2 kg dont on a dépoilé le dos.

Cette expérience a été renouvelée sur 5 lapins différents pour chacun des deux composés.

- RÉALISATION PRATIQUE



De chaque côté de la colonne vertébrale des zones sont marquées (voir schéma).

- la zone gauche servant de témoin et ne recevant que de l'huile labrafilée ;
- la zone droite recevant le produit à examiner.

De chaque côté, deux zones sont laissées intactes et deux autres sont scarifiées avec une pipette Pasteur non rodée.

On applique également sur la joue (face interne) le produit à droite et l'huile à gauche. Ceci à raison d'une goutte, deux fois par jour, durant trois jours.

• RÉSULTATS

Il n'a pas été constaté de différence entre les zones en expérience et le témoin ; leur vitesse de cicatrisation a été identique tant dans le temps que dans la forme.

Des examens histologiques de la peau des muqueuses n'ont pas montré de différence entre les deux zones.

DEUXIEME EXPERIENCE

La même expérience a été effectuée avec de l'huile labrafilée contenant 1 % d'eucalyptol de façon à faciliter le passage des composés rapidement.

Les résultats obtenus ont été les mêmes que précédemment.

EN CONCLUSION

Les *Composés I* et *II* sont bien tolérés par la peau et par les muqueuses même préalablement irritées.

**Recherche des effets éventuels
sur les éléments figurés du sang**

Cette recherche est particulièrement importante, surtout lorsque les composés étudiés sont destinés à la pédiatrie.

Le Professeur SAVEL a effectué cette expérimentation avec le *Composé I* chez le rat et chez le cobaye.

Nous ne rapporterons pas ici le détail des numérations des hématies et des leucocytes et des formules sanguines avant et après traitement. Aucune variation significative, tant dans un sens que dans l'autre, n'a été observée.

ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE IN VITRO

On appelle antibactérien tout composé soit qui tue, soit qui empêche la prolifération des bactéries.

On les classe en deux catégories :

- 1) *Antiseptiques* : ce sont des composés qui tuent les bactéries par modification chimique et destruction de la substance protoplasmique.

Exemple : le formol qui coagule et dénature les protéines.

- 2) *Antibiotiques* : ce sont des composés qui s'opposent au métabolisme normal de la bactérie, empêchant la croissance et la reproduction de celle-ci.

Ce sont des antimétabolites.

Exemple : la streptomycine, qui se présente vis-à-vis du bacille de Koch comme un anti-inositol (l'inositol est un facteur de croissance indispensable au bacille).

De même, les sulfamides sont des anti-acide para-amino-benzoïque.

A — Evaluation de l'activité antiseptique

I. — PRINCIPE DE LA METHODE

(selon WALKER et RIDEAL — *technique de S. LAMBLIN* [6])

Elle consiste à déterminer le pouvoir antiseptique d'un composé donné sur un germe donné : ce pouvoir antiseptique étant défini :

- par la concentration à laquelle le composé tue le germe ;
- par le temps de contact nécessaire entre le composé et la bactérie pour que cette dernière soit tuée.

Le terme de comparaison choisi est le phénol.

COEFFICIENT PHÉNOL

C'est le rapport entre la dilution limite active du composé étudié et la dilution limite active du phénol.

II. — TECHNIQUE UTILISÉE

1) SOUCHES EN EXPÉRIENCE

Nous avons utilisé :

- le staphylocoque 133,
- le staphylocoque Londres,
- le colibacille Monod,
- le streptocoque fœcalis,
- l'entérocoque Deval,
- le *klebsiella aerobacter* 45,
- le *proteus vulgaris*, souche de l'Institut Pasteur.

2) CULTURE SERVANT AUX ENSEMENCEMENTS

On utilise une culture de 24 heures en bouillon (sauf pour le *klebsiella* plus long à cultiver pour lequel la culture sera de 48 heures).

3) TUBES TÉMOINS PHÉNOLS

Dix gouttes de cette culture seront versées dans un tube contenant :

- bouillon nutritif 10 ml
- solution de phénol à 10 % 1 ml

si bien que la concentration en phénol sera de 1/110^e.

Dans la présente expérimentation, pour que la comparaison reste possible avec les *Composés I* et *II* insolubles dans l'eau, mais solubles dans l'éthylène glycol, nous avons utilisé ce solvant tant pour le phénol que pour les *Composés I* et *II*.

Une goutte de bouillon phénolé ainsiensemencé sera portée dans un tube de bouillon nutritif vierge au bout de 2.30 mn, une autre au bout de 5 mn sur un deuxième tube, une troisième au bout de 10 mn sur un troisième tube, enfin, une dernière au bout de 15 mn sur un quatrième tube.

Ces quatre tubes seront placés à l'étuve à 37° C durant 24 heures.

Pour le *klebsiella*, l'inoculum initial sera de 20 gouttes, les 4 repiquages de 3 gouttes et la lecture au bout de 48 heures.

4) TUBES EN EXPÉRIMENTATION

Les mêmes opérations sont reproduites pour les tubes en expérimentation en remplaçant le phénol par les *Composés I* et *II* en prenant des dilutions de : $1/100^e$, $1/500^e$, $1/1.000^e$, $1/2.000^e$, $1/5.000^e$, $1/10.000^e$, $1/20.000^e$, $1/50.000^e$, $1/100.000^e$, $1/200.000^e$, $1/500.000^e$, $1/1.000.000^e$, $1/2.000.000^e$, etc.

5) LECTURE DES RÉSULTATS

On note les temps et les concentrations pour lesquels il y a culture.

III. — RÉSULTATS

Les résultats sont donnés par les tableaux suivants dans lesquels :

- + indique qu'il y a culture,
- l'absence de culture.

Pour chacun des germes étudiés, on a donc déterminé :

- 1° Le pouvoir antiseptique du phénol à la dilution $1/110^e$, et le temps nécessaire à l'antiseptie.
- 2° Le pouvoir antiseptique des *Composés I* et *II* (dilution maximale et temps minimum).

Le coefficient phénol sera donc, si l'on désigne par X % ce pouvoir antiseptique :

$$\text{C phénol} = \frac{X}{110}$$

Les tableaux résumés donnent pour chaque germe et pour les *Composés I* et *II* :

- la dilution limite active ;
- le temps minimum pour que s'exerce à cette dilution le pouvoir antiseptique ;
- le coefficient phénol.

Les tableaux suivants donnent les résultats obtenus :

IV. — CONCLUSION

En conclusion, nous dirons que le pouvoir antiseptique des méthylcyclohexyl-phénols étudiés est incomparablement plus élevé que celui du phénol sur la plupart des germes, exception faite pour le *bacille coli* et le *proteus vulgaris*.

Cependant le Composé I (diméthyl-3,5 cyclohexyl-2 phénol) a un pouvoir antiseptique beaucoup plus élevé que le Composé II (dicyclohexyl-4,6 méthyl-3 phénol).

GERMES	PHÉNOL		COMPOSÉ I		COEFFICIENT PHÉNOL DU COMPOSÉ I
	<i>Dilution</i>	<i>Rapidité d'action</i>	<i>Dilution</i>	<i>Rapidité d'action</i>	
Staphylocoque 133	1/110 ^e	10'	1/1.000.000 ^e	2 mn 30 s	# 10.000
Staphylocoque Londres ..	1/110 ^e	15'	1/1.000.000 ^e	2 mn 30 s	# 10.000
Colibacille Monod	1/110 ^e	5'	1/100 ^e	inactif en 5 mn	< 1
Streptocoque fœcalis	1/110 ^e	inactif en 15'	1/100.000 ^e	5 mn	> 1.000
Entérocoque Deval	1/110 ^e	inactif en 15'	1/200.000 ^e	15 mn	> 2.000
Klebsiella aerobacter 45 ..	1/110 ^e	10'	1/100.000 ^e	10 mn	# 1.000

GERMES	PHÉNOL		COMPOSÉ II		COEFFICIENT PHÉNOL DU COMPOSÉ II
	<i>Dilution</i>	<i>Rapidité d'action</i>	<i>Dilution</i>	<i>Rapidité d'action</i>	
Staphylocoque 133	1/110 ^e	10'	1/5.000 ^e	2 mn 30 s	# 50
Staphylocoque Londres ..	1/110 ^e	15'	1/5.000 ^e	2 mn 30 s	# 50
Colibacille Monod	1/110 ^e	5'	1/100 ^e	inactif en 5 mn	< 1
Streptocoque fœcalis	1/110 ^e	inactif en 15'	1/10.000 ^e	10 mn	> 100
Entérocoque Deval	1/110 ^e	inactif en 15'	1/5000 ^e	15 mn	> 50
Klebsiella aerobacter 45 ..	1/110 ^e	10'	1/100 ^e	inactif en 5 mn	< 1

B — Etude de l'activité bactériostatique

La technique des zones d'inhibition n'est guère utilisable quantitativement pour les composés insolubles dans l'eau tels que ceux que nous étudions.

C'est pourquoi nous avons utilisé la méthode, d'ailleurs infiniment plus précise, du « *Stylo à microbes* ».

I. — PRINCIPE DE LA MÉTHODE

Elle consiste à effectuer des dilutions croissantes du composé à tester dans une gélose spéciale coulée en boîte de Pétri.

Ces géloses sontensemencées en stries parallèles par différents germes au moyen d'une pipette de Pasteur dont l'extrémité aura été coudée.

II. — TECHNIQUE

1) SOUCHES UTILISÉES

- *Klebsiella aerobacter* 45
- *Escherichia coli* Monod
- *Staphylococcus* Londres
- *Staphylococcus* 133
- *Streptococcus* C 10 Aristène
- *Streptococcus faecalis*
- *Enterococcus* Deval
- *Proteus vulgaris* (I.P.)

2) CONSERVATION DES SOUCHES

Ces différentes souches sontensemencées sur des géloses inclinées de la formule suivante :

— Chair musculaire	500 g
— Peptone	10 g
— ClNa	5 g
— Gélose	15 g
— Eau	1.000 ml

Les tubes de gélose sont portés à l'étuve à 37° durant vingt-quatre heures, puis conservés à la glacière.

3) PRÉPARATION POUR L'ENSEMENCEMENT

A l'aide d'une anse de platine, on prélève les colonies bactériennes sur les milieux de conservation et on les ensemence sur des bouillons nutritifs de formule suivante :

— Chair musculaire	500 g
— ClNa	5 g
— Peptone	10 g
— Eau	1.000 ml

Après vingt-quatre heures à l'étuve à 37°, ces bouillons sont prêts pour l'ensemencement.

4) PRÉPARATION DES SOLUTIONS DES COMPOSÉS A TESTER

On prépare une solution mère contenant 20 mg/ml de composé à essayer.

Le solvant sera de l'éthylène glycol.

Par dilutions successives, on obtiendra des concentrations de 10 mg/ml, 5 mg/ml, etc.

5) PRÉPARATION DES GÉLOSES « DITES POUR ANTIBIOTIQUES » EN BOITES DE PÉTRI

Extrait de viande Liebig	1,5 g
— Autolysat de levure Byla	3 g
— Peptone UCLAF	6 g
— Chlorure de sodium	5 g
— Eau	1 litre
— Gélose	15 g
— Phosphate disodique	9,3 g
— Phosphate monopotassique	0,7 g
— Glucose pur	2 g

pH final: 7,4

Ces géloses sont portées au bain-marie à une température voisine de 50° pour obtenir leur liquéfaction.

Elles sont mélangées à raison de 28,5 ml pour 1,5 ml de la dilution précédemment préparée.

La gélose est coulée en boîte de Pétri stérile après homogénéisation. On obtient ainsi tout un jeu de géloses coulées en boîtes de Pétri contenant des dilutions à titres croissants du composé à essayer.

Après solidification des géloses, celles-ci sont mises une heure à l'étuve à 37° pour être séchées.

6) L'ENSEMENCEMENT

Des pipettes Pasteur stériles sont étirées très finement et coudées à leur extrémité.

Elles sont remplies par capillarité du bouillon nutritif dans lequel a cultivé le germe considéré.

L'ensemencement aura lieu sur la gélose par stries parallèles réalisées avec les pipettes contenant les bouillons nutritifs des différentes bactéries.

On aura ainsi pour chaque boîte un réseau de stries parallèles correspondant à chaque bactérie.

Les boîtes de Pétri correspondant aux différentes dilutions seront mises vingt-quatre heures à l'étuve à 37°.

Au bout de ce temps, les lectures sont effectuées : si le produit est actif pour une dilution déterminée, sur un germe déterminé, il n'y aura aucune poussée sur la strie correspondante, sinon, des colonies auront pris naissance tout le long de la strie (cf. *figures*).

Un témoin (28,5 ml de gélose et 1,5 ml d'éthylène glycol) est également ensemencé. Sur cette dernière boîte, tous les germes doivent pousser.

III. — RÉSULTATS

Le tableau suivant résume les résultats obtenus avec :

— le Diméthyl-3,5 cyclohexyl-2 phénol (Composé I);

— le Dicyclohexyl-4,6 méthyl-3 phénol (Composé II).

SOUCHES BACTÉRIENNES	DOSE LIMITE BACTÉRIOSTATIQUE EN γ /ml	
	Composé I	Composé II
<i>Klebsiella aerobacter</i> 45	15,62	1.000
<i>Escherichia coli</i> Monod	62,50	1.000
<i>Staphylococcus</i> Londres	7,81	3,90
<i>Staphylococcus</i> 133	7,81	3,90
<i>Streptococcus</i> C 10 Aristène ...	15,62	3,90
<i>Streptococcus faecalis</i>	15,62	3,90
<i>Enterococcus</i> Deval	15,62	3,90
<i>Proteus vulgaris</i> I.P.	62,50	1.000

La lecture de ce tableau appelle la remarque suivante : le pouvoir bactériostatique du *Composé II* est très supérieur à celui du *Composé I*. Nous rappelons pour mémoire que le phénol n'a pas de pouvoir bactériostatique.

Il est intéressant de remarquer toutefois que même le *Composé II* est inactif sur :

- *Klebsiella aerobacter* 45 ;
- *Escherichia coli* Monod ;
- *Proteus vulgaris* I.P.

Cependant, il est actif à la dose de 3,90 γ par ml sur :

- *Staphylococcus* Londres ;
- *Staphylococcus* 133 ;
- *Streptococcus* C 10 Aristène ;
- *Streptococcus faecalis* ;
- *Enterococcus* Deval.

IV. — RÉSUMÉ

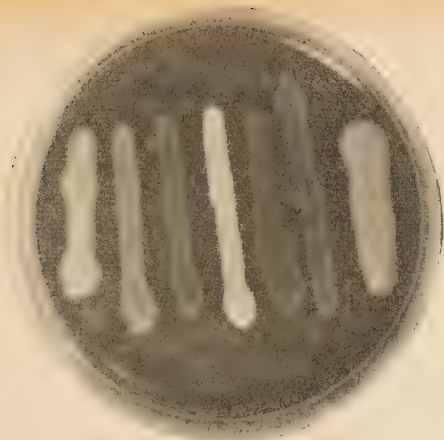
De l'étude de l'activité antibactérienne *in vitro* des deux principaux méthyl-cyclohexyl-phénol étudiés, nous déduirons les faits suivants :

- a) Le pouvoir antiseptique des méthyl-cyclohexyl-phénol est incomparablement plus élevé que celui du phénol, exception faite pour le bacille coli et le proteus.
Le phénol n'est lui-même actif ni sur le streptocoque ni sur l'entérocoque.
- b) Le pouvoir antiseptique du diméthyl-3,5 cyclohexyl-2 phénol est beaucoup plus élevé que celui du dicyclohexyl-4,6 méthyl-3 phénol.
- c) Inversement, le pouvoir bactériostatique du *Composé II* est très supérieur à celui du *Composé I*. Le phénol n'a pas de pouvoir bactériostatique.
- d) Ces constatations apportent une confirmation intéressante au fait déjà constaté que lorsque l'encombrement et le poids moléculaire de ces composés augmentent, leur pouvoir antiseptique diminue et leur pouvoir bactériostatique croît.

Témoin sans bactériostatique

De gauche à droite :

- Klebsiella : 1
- Colibacille : 2
- Staphylocoque Londres : 3
- Staphylocoque 133 : 4
- Streptocoque : 5
- Entérocoque : 6
- Proteus : 7



1 2 3 4 5 6 7



Avec le Composé I

A la dilution de 1/128.000^e ont poussé :

- Klebsiella : 1
- Colibacille : 2
- Streptocoque : 5
- Entérocoque : 6

N'ont pas poussé :

- Staphylocoque Londres
- Staphylocoque 133
- Proteus (la souche de Proteus utilisée dans cette expérimentation était très affaiblie, ce qui explique que cette bactérie n'ait pas poussé)

2



Avec le Composé I

A la dilution de 1/64.000^e (15.62 γ /ml)

Aucun germe sauf le bacille Coli (2) n'a poussé (même remarque sur le Proteus qu'à l'expérimentation précédente)

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI

ISTITUTO DI FARMACOLOGIA E DI TERAPIA

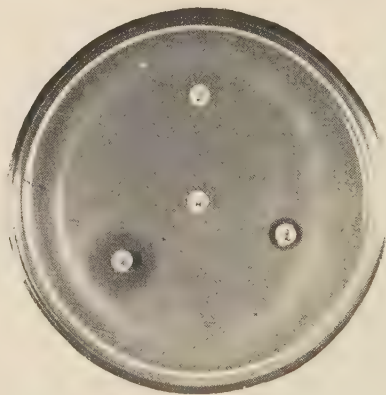
DIRETTORE: PROF. EMILIO TRABUCCHI

Milano, il 20 novembre 1962

VIA ANDREA DEL SARTO, 31

TELEF. ISTITUTO 717.614 - 717.620 - 717.643

DIRETTORE 717.623



Fotografia n.2 : Piastra di agar insemata con *Candida Albicans*

N.1 : diluizione sol. Hexinolo 1:100

N.2 : " " " 1:1000

N.3 : " " " 1:10.000

N.4 : solvente puro (glicol-propilenico)

Alb. Trabucchi

ESSAIS SUR D'AUTRES TYPES DE GERMES

En plus des résultats rapportés, nous avons essayé l'activité des deux composés sur le bacille tuberculeux suivant la technique utilisée par J.M. GAZAVE [5].

Ni l'un ni l'autre de ces deux composés ne s'est montré actif contre le bacille de Koch.

Nous n'avons pas effectué d'essais sur les champignons pathogènes ; mais le Professeur TRABUCCI, de l'Institut de Pharmacologie et de Thérapie de Milan, nous a fait parvenir une note nous signalant qu'il avait *in vitro* obtenu « une certaine activité d'inhibition » vis-à-vis du *candida albicans* avec le *Composé I* (le *Composé II* n'a pas été essayé). (Voir ci-après.)

ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE IN VIVO sur le *Diplococcus pneumoniae* chez la souris

I. — PRINCIPE DE LA METHODE

Elle consiste :

1° A injecter, par voie intrapéritonéale, à des souris albinos, une culture diluée en bouillon de *diplococcus pneumoniae* qui provoque la mort de 100 % des animaux.

2° Et à chercher la dose de la médication antibactérienne étudiée qui, injectée par la même voie et immédiatement après, empêche partiellement ou totalement cette mortalité.

II. — TECHNIQUE UTILISEE

1) ANIMAUX EN EXPERIENCE

Souris albinos de souche RAP d'un poids moyen de 20 grammes.

2) CULTURE ETUDIEE

Diplococcus pneumoniae — Groupe 1 — TIL.

3) CONCENTRATION DES CULTURES UTILISEES

On utilise des cultures en bouillon ascite de vingt-quatre heures.

On dilue cette culture avec du soluté chloruré isotonique jusqu'à ce que l'on obtienne par comparaison opacimétrique avec une gamme des concentrations bactériennes qui correspondent en poids de bactéries humides à la concentration de 10^{-5} ; ce qui correspond à environ 5.000 doses mortelles pour 0,5 millilitre.

Dans notre expérimentation, la dilution était d'environ $1/5^{\circ}$.

4) ADMINISTRATION

Les animaux reçoivent par voie intrapéritonéale 0,5 ml de la culture diluée et aussitôt après 0,5 ml (au maximum) de la suspension du composé.

5) PRODUIT A TESTER

Les composés étudiés étant insolubles dans l'eau ont été mis en suspension dans un mélange de 1/5^e d'huile labrafilée et 4/5^e de soluté chloruré isotonique. Cette suspension a été préparée à la concentration de 10 mg/ml, si bien qu'une injection de 0,5 ml pour une souris de 20 grammes correspondra à 250 mg/kg.

6) RÉPARTITION DES LOTS

Chaque lot comprend 10 animaux :

— 1 témoin ne reçoit rien ;

— 5 lots reçoivent des quantités croissantes d'un composé à tester.

Ces doses ont été déterminées dans des expériences préliminaires de façon à les encadrer entre la dose minima protégeant parfaitement (DMP) et la plus forte dose ne protégeant plus (Dmp).

7) LECTURE DES RÉSULTATS

On compte le nombre de morts au bout de quarante-huit heures et l'on détermine par calcul la dose minimum qui protège 50 % des animaux (DMP 50 : dose minimum protectrice).

La conduite des calculs est similaire à la détermination de la DL 50 par la méthode toxicologique de BEHRENS et KARBEL.

• Pour le *Composé I*, les résultats sont donnés par le tableau suivant (les 10 animaux du lot témoin sont tous morts dans les vingt-quatre premières heures).

En conclusion :

Le diméthyl-3,5 cyclohexyl-2 phénol injecté par voie intrapéritonéale aussitôt après une culture de *diplococcus pneumoniae*, souche 1, TIL, correspondant à 5.000 doses mortelles, protège 50 % des souris en expérience à la dose de 122,50 mg par kg.

$$\text{DMP } 50 = 122,50 \text{ mg par kg}$$

• Pour le *Composé II*, les résultats sont donnés par le tableau suivant (les 10 animaux du lot témoin sont tous morts dans les vingt-quatre premières heures).

En conclusion :

Le dicyclohexyl-4,6 méthyl-3 phénol injecté par voie intrapéritonéale aussitôt après une culture de *diplococcus pneumoniae*, souche 1, TIL, correspondant à 5.000 doses mortelles, protège 50 % des souris en expérience à la dose de 107,50 mg par kg.

$$\text{DMP } 50 = 107,50 \text{ mg par kg}$$

DÉTERMINATION DE LA DOSE MINIMUM PROTECTRICE
(voie intrapéritonéale)

Composé I

Doses en mg/kg	175	150	125	100	75
(m)					
Nombre d'animaux par lot .	10	10	10	10	10
Nombre de morts	0	2	6	8	10
(a)					
Différence entre 2 doses successives	25	25	25	25	25
(b)					
Moyenne du nombre de morts à 2 doses successives	1	4	7	9	9
a $\times$ b	25	100	175	225	225
Σ (a $\times$ b)	525				
DMP 50	DMP	$\frac{\Sigma (a \times b)}{m}$	175	525 10	122,50

Composé II

Doses en mg/kg	DMP 150	125	100	75	50
(m)					
Nombre d'animaux par lot .	10	10	10	10	10
Nombre de morts	0	1	3	8	10
(a)					
Différence entre 2 doses successives	25	25	25	25	25
(b)					
Moyenne du nombre de morts à 2 doses successives	0,5	2	5,5	9	9
a $\times$ b	12,5	50	137,5	225	225
Σ (a $\times$ b)	425				
DMP 50	DMP	$\frac{\Sigma (a \times b)}{m}$	107,50 mg/kg		

ETUDE DE L'EFFET ANTALGIQUE

Ces essais n'ont été effectués qu'avec le *Composé I*, suivant une technique inspirée de HARDY, WOLFF et GOODELL, et suivant les données d'ETCHEVERRY [3].

I. — PRINCIPE DE LA MÉTHODE

Elle consiste à provoquer une sensation thermique douloureuse sur la queue de rat par chauffage avec une lampe électrique.

II. — RÉALISATION PRATIQUE

L'appareil utilisé consiste essentiellement en un cylindre dans lequel l'animal est placé, la queue reposant dans une rainure creusée sur la table d'expérience ; le chauffage est réalisé par une lampe placée à distance constante, dont on concentre le foyer lumineux sur la queue avec un système de lentilles approprié, réglé une fois pour toutes.

• ANIMAUX

Rats albinos, mâles, de race Wistar, d'un poids moyen de 200 grammes.

III. — EXPÉRIMENTATION

Dans un premier temps, l'on chronomètre le temps de chauffage nécessaire pour que l'animal ressente un début de sensation douloureuse, qui se traduit par une rétraction latérale de la queue. Cette détermination est effectuée sans préparation de l'animal, ou après badigeonnage de la queue avec l'excipient de la pommade à tester.

Une demi-heure après, la queue de l'animal est enduite d'une pommade contenant 4 % de *Composé I*. Un léger massage facilite l'absorption. La quantité approximative utilisée par animal est de 250 mg de pommade.

Au bout de cinq minutes, l'on refait la même détermination. (Le temps a été porté à sept minutes et à dix minutes dans certains cas, afin de déterminer la durée de l'action analgésique.)

Les résultats sont donnés par le tableau et le schéma suivants.

1° Les essais numérotés de 1 à 8 ont comporté :

- a) L'essai témoin après badigeonnage de la queue avec l'excipient.
- b) L'essai du produit testé après badigeonnage avec la pommade.

2° Les essais numérotés de 9 à 23 ont comporté :

- a) L'essai témoin sur des animaux non traités.
- b) L'essai du produit testé après badigeonnage avec la pommade.

IV. — CONCLUSION

Etant donné que l'excipient n'a pas d'action propre, le *Composé I* possède un effet antalgique certain. Celui-ci est de très courte durée, probablement pour deux raisons :

- la première est que la pommade utilisée contient de l'eucalyptol qui assure une absorption rapide (VALETTE [9-10]);
- et la deuxième est que la queue de l'animal est très vascularisée.

— *N.B.* : Voici à titre indicatif la formule de la pommade utilisée :

Composé I	4 %
Eucalyptol	3 %
Excipient	q.s. %
(Emulsion à base de stéarate de propylène glycol et d'huile de palme interestérifiée.)	

CONFIRMATION DE CES RESULTATS

Le Professeur TRABUCCHI, Directeur de l'Institut de Pharmacologie et de Thérapie de Milan, a obtenu pour le test des souris placées sur une plaque de cuivre chauffée à 57°, un pouvoir antalgique chez les animaux traités par voie parentérale à la dose de 100 mg/kg de *Composé I*; cette action est comparable à l'action du salicylate de sodium.

REMARQUE

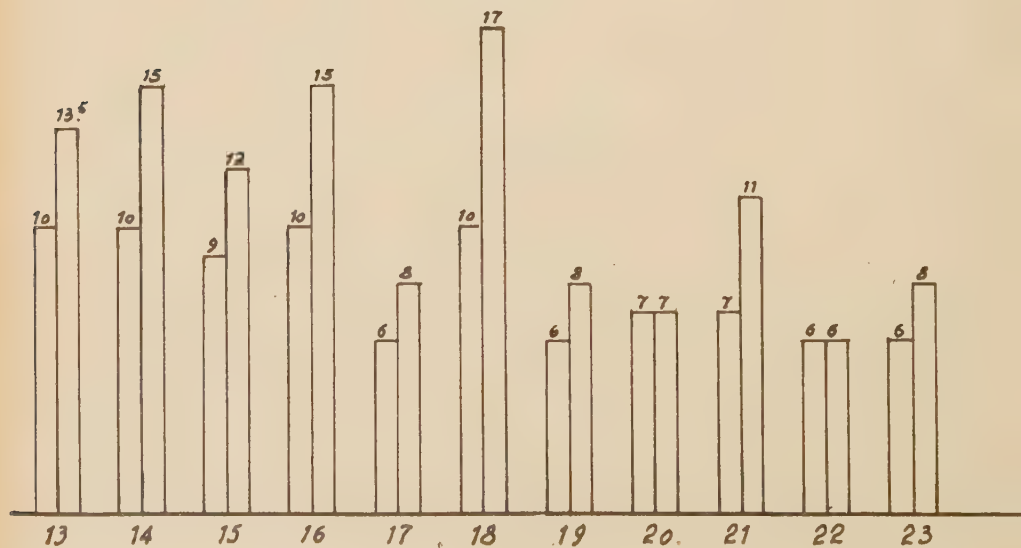
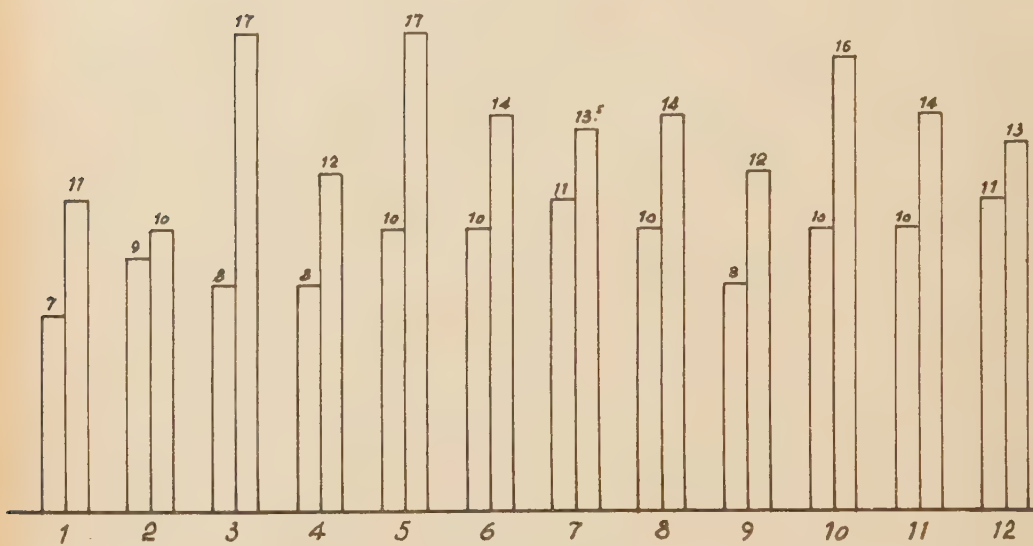
Le *Composé II* n'a pas été essayé, ni par le Professeur TRABUCCI, ni par nous.

RÉSULTATS

ESSAI N°	DÉSIGNATION DE L'ANIMAL	TEMPS DE TOLÉRANCE DU FAISCEAU THERMIQUE (en secondes)				
		Essai témoin		Essai du produit testé		
		(1)	(2)	5 mn après le badigeonnage	7 mn	10 mn
1	pdt	7 s	—	11 s	—	—
2	pdd	9 s	—	10 s	—	—
3	pdq	8 s	—	17 s	—	—
4	t	8 s	—	12 s	—	8 s
5	d	10 s	—	17 s	—	11 s
6	q	10 s	—	14 s	—	12 s
7	td	11 s	—	13,5/10 ^e s	—	11,5/10 ^e s
8	dq	10 s	—	14 s	—	12 s
9	t	—	8 s	12 s	—	8 s
10	d	—	10 s	16 s	—	11 s
11	q	—	10 s	14 s	12 s	—
12	td	—	11 s	13 s	11,5/10 ^e s	—
13	dq	—	10 s	13,5/10 ^e s	12 s	—
14	sm	—	10 s	15 s	—	—
15	t	—	9 s	12 s	—	—
16	d	—	10 s	15 s	—	—
17	q	—	6 s	8 s	—	—
18	2 pd	—	10 s	17 s	—	—
19	ft	—	6 s	8 s	—	—
20	fd	—	7 s	7 s	—	—
21	fq	—	7 s	11 s	—	—
22	f 2 pa	—	6 s	6 s	—	—
23	f 2 pp	—	6 s	8 s	—	—

(1) Après badigeonnage avec l'excipient — (2) Sans préparation de l'animal

ETUDE DE L'EFFET ANTALGIQUE
REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES RESULTATS



AUTRES PROPRIETES

ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE

Le Professeur TRABUCCHI a montré qu'une dose de 50 mg/kg du *Composé I* empêche l'apparition de l'œdème (museau, membres, scrotum) obtenu normalement chez le rat avec une injection de 100 mg/kg de solution aqueuse de dextran.

ESSAIS CLINIQUES

Nous appuyant sur les essais cliniques effectués :

- a) En Italie : à l'hôpital de Bologne, service de gériatrie, Professeur CARINCI ;
- b) En France : à l'hôpital Saint-Louis, service de pédiatrie, Docteur GRENET ; à l'hôpital de Saint-Etienne, par le Docteur BÉRARD ;

nous avons effectué deux séries de traitements :

- dans les angines ;
- dans les pneumopathies.

Mais, alors que les auteurs que nous venons de citer ont utilisé des pommades à absorption percutanée, de formule identique à celle utilisée dans nos essais d'analgésie locale, nous avons entrepris cette étude :

- avec des pastilles ;
- avec des suppositoires.

Avant de rapporter nos propres résultats, nous croyons devoir donner un résumé des travaux de ces auteurs.

I. — Le Professeur CARINCI

Les expérimentations cliniques ont été effectuées sur un groupe de 25 patients hospitalisés dans le Service de Médecine Gériatrique et présentant les affections suivantes :

- des MYALGIES diverses d'origine polyarthrosique affectant plusieurs localisations (15 cas) ;
- des RHUMATISMES musculaires du sterno-cléido-mastoïdien gauche (3 cas) ;
- des SPASMES musculaires douloureux en hémiplégie à la suite d'un ictus cérébral (2 cas).

Le produit a été administré à des doses de 2 ml de pommade, qui était étendue sur la peau recouvrant les faisceaux musculaires douloureux et on a procédé à une onction douce, la main protégée par un gant de caoutchouc, jusqu'à pénétration totale et à raison de deux applications par jour durant six à quinze jours suivant les cas.

Dans tous les cas, l'administration du produit n'a été suivie par aucune manifestation d'irritation ou d'intolérance locale et il n'est jamais apparu d'irritation de la peau, pas plus que d'accidents de l'appareil respiratoire ou de tout autre viscère. L'application du produit a été suivie par une sensation subjective de bien-être, par une évidente réduction de la contracture et du spasme des faisceaux musculaires durant les heures suivant l'application.

II. — Le Docteur GRENET

Quatre-vingt-trois cas sont rapportés, dont 23 sur des nourrissons de moins de un an, pour le traitement d'affections bronchiques, en dehors de tout autre traitement pouvant interférer (sauf 2 cas).

La durée du traitement a été de cinq à huit jours, frictions deux fois par jour sur la poitrine et le dos.

L'efficacité de la médication a été jugée par l'action sur la température, la gêne respiratoire et la toux.

Sur les 83 cas, 58 résultats ont été nettement favorables : il s'agissait dans la majorité de ces cas de pneumopathies saisonnières et de rhinobronchites : la chute de la température, la disparition de la toux et de la dyspnée ont été obtenues rapidement.

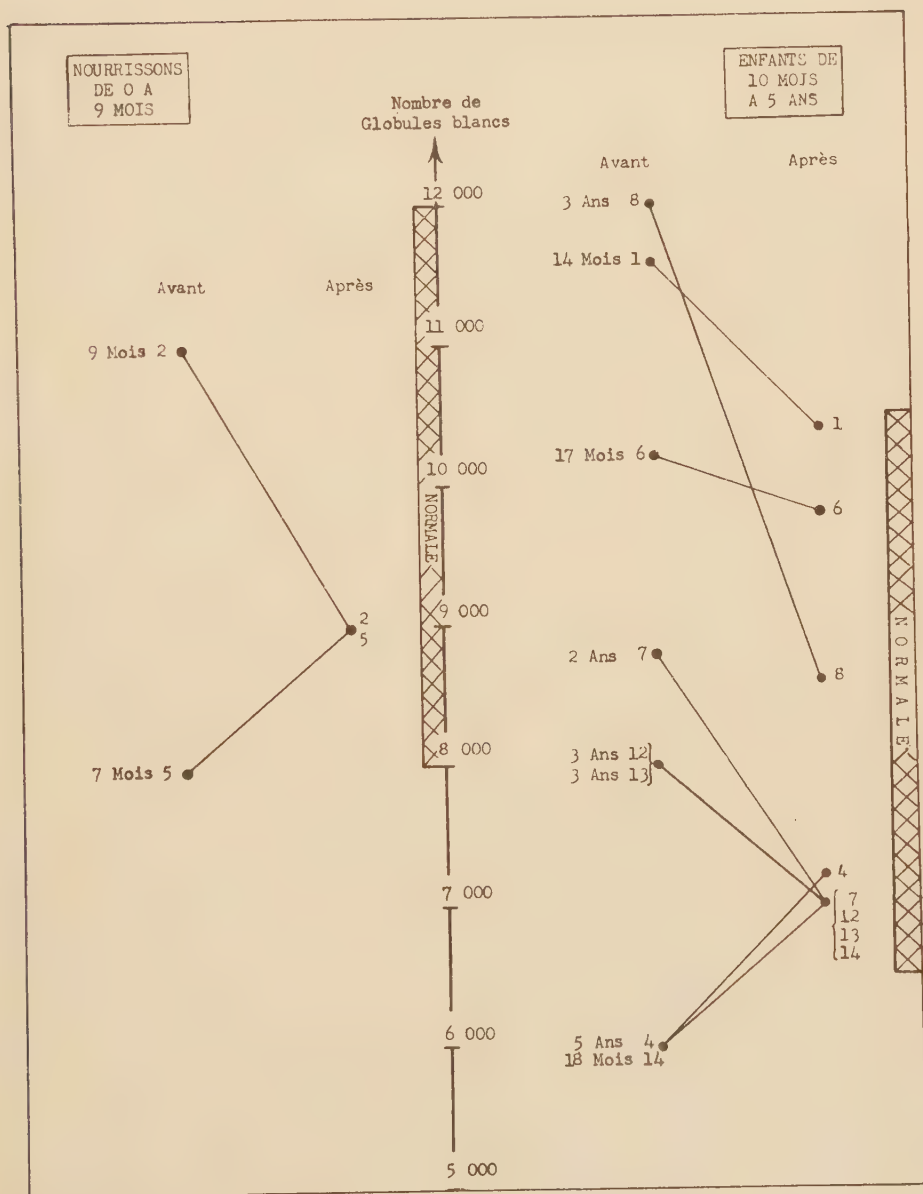
Le Docteur GRENET insiste sur « la facilité d'administration, l'innocuité et l'efficacité d'un produit qui a l'avantage de diminuer la consommation d'antibiotiques dans des affections respiratoires où ils n'ont pas au départ leur justification ».

Une deuxième série de 21 cas a été étudiée, dans laquelle l'auteur s'est plus particulièrement attaché à l'évolution du taux de polynucléaires sous l'effet du traitement.

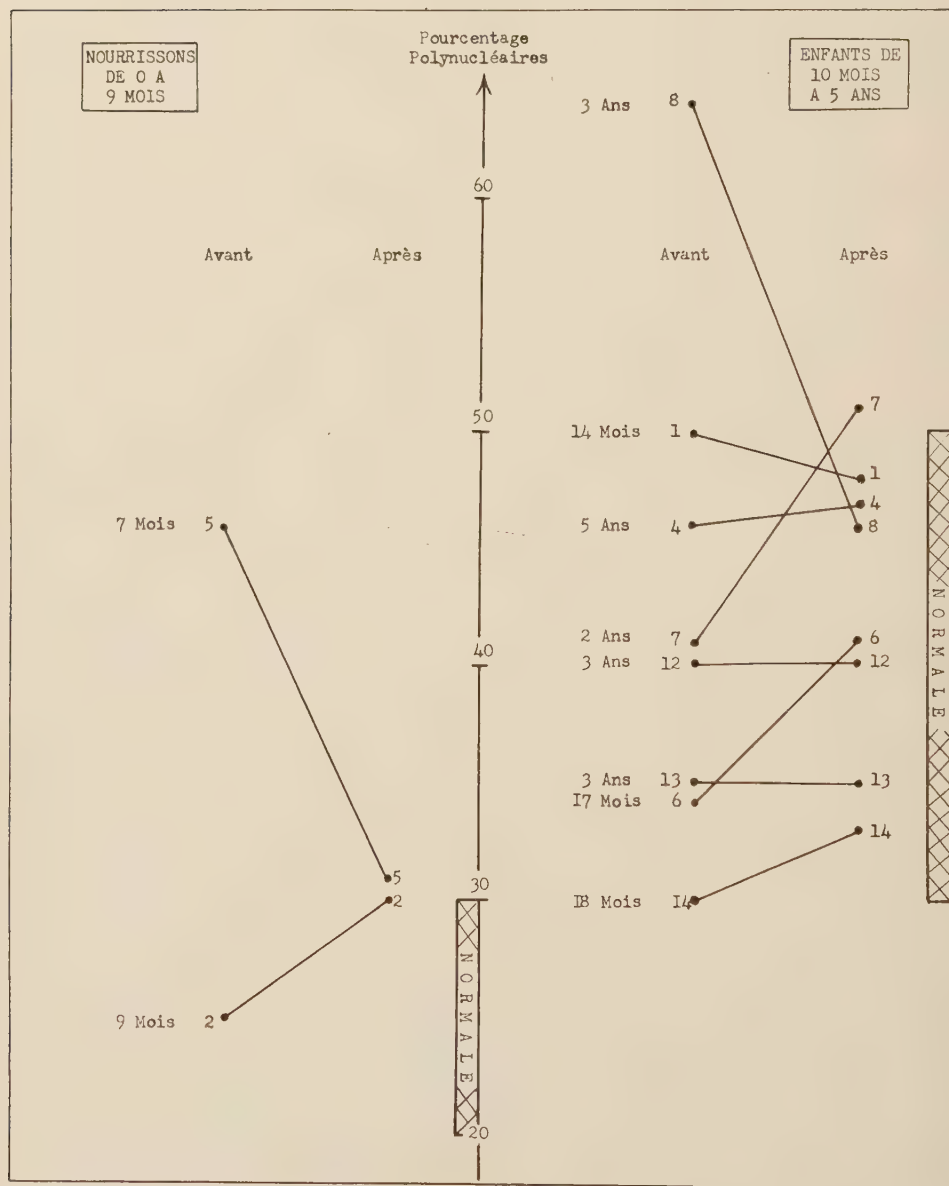
La conclusion du Docteur GRENET est que cette évolution correspond au traitement curatif général appliqué et qu'elle s'est manifestée dans le sens d'une normalisation du bilan hématologique.

Les schémas ci-après illustrent chacun des cas étudiés :

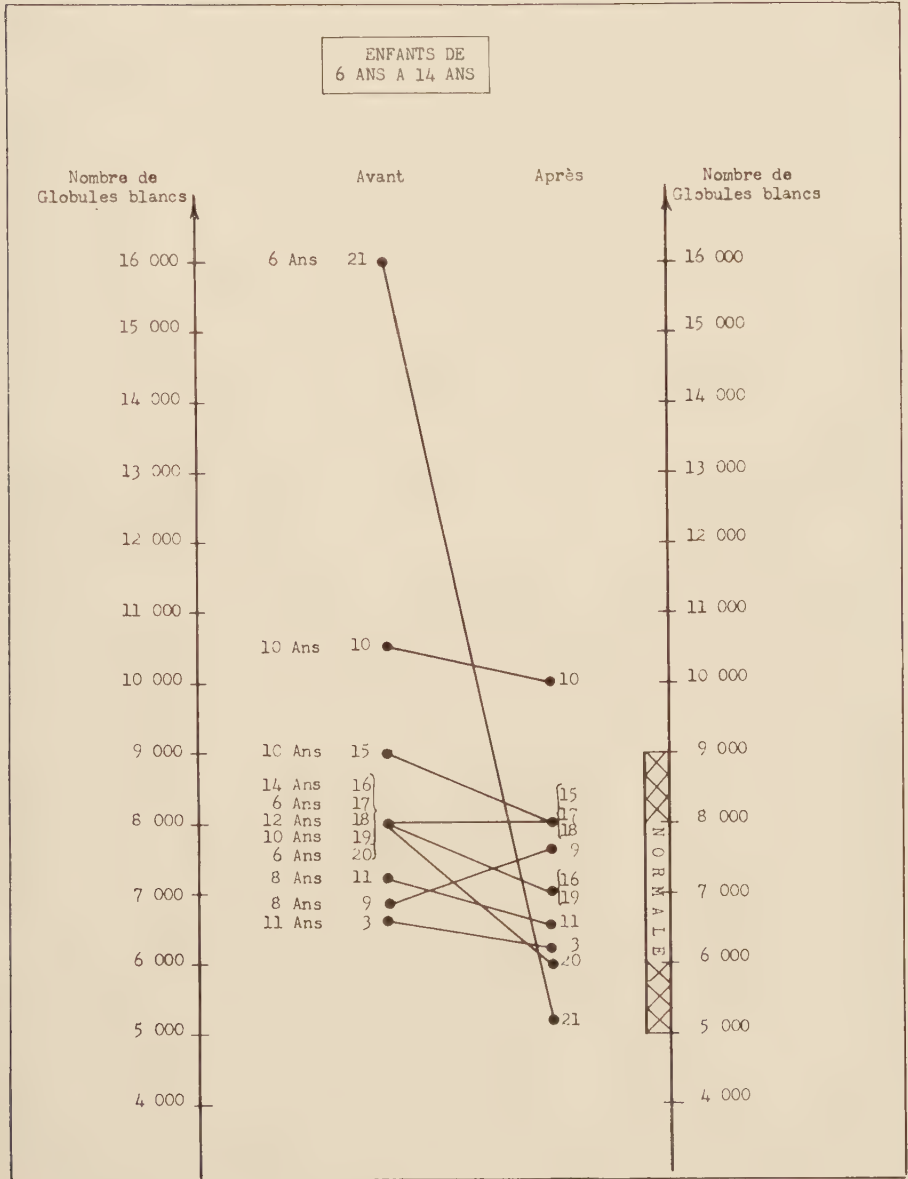
EVOLUTION DU NOMBRE DES GLOBULES BLANCS SOUS L'EFFET DU TRAITEMENT



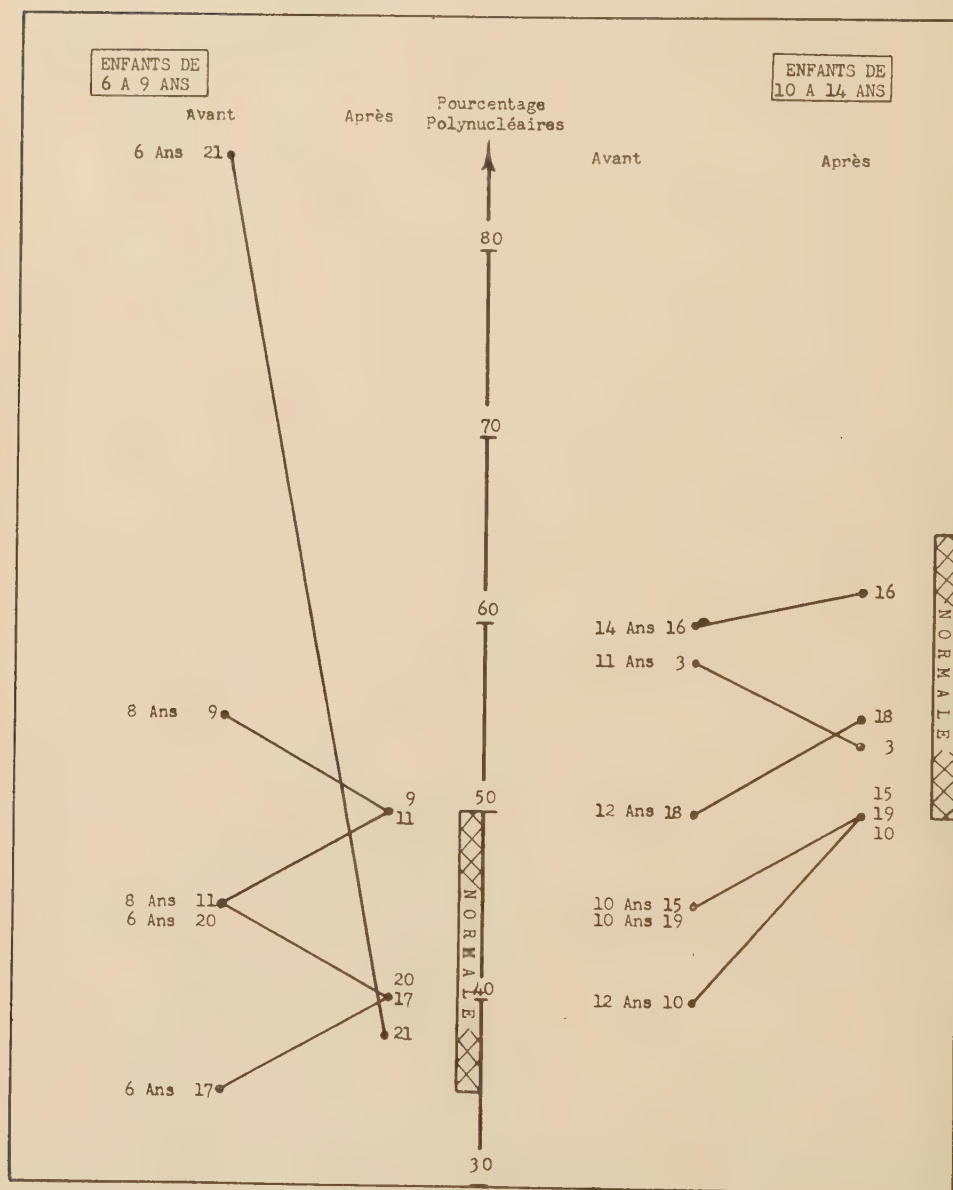
EVOLUTION DU POURCENTAGE DE POLYNUCLEAIRES SOUS L'EFFET DU TRAITEMENT



EVOLUTION DU NOMBRE DES GLOBULES BLANCS SOUS L'EFFET DU TRAITEMENT



EVOLUTION DU POURCENTAGE DE POLYNUCLEAIRES SOUS L'EFFET DU TRAITEMENT



III. — Le Docteur Jacques BERARD

Nous rapportons ici les conclusions concernant deux séries d'essais effectués par cet auteur :

- la première porte sur 29 malades adultes ;
- la seconde sur 52 enfants, dont 16 nourrissons.

Ces essais ont été effectués avec la forme Pommade (dite Baume).

« En conclusion de cette expérimentation, s'il ne faut évidemment pas exiger de ce Baume des vertus auxquelles il ne prétend pas, nous devons dire notre satisfaction, et plus que la nôtre, celle des malades :

« Son action symptomatique est certaine :

- sur la toux, qu'il contribue à calmer ;
- sur l'expectoration, qu'il favorise indéniablement ;
- sur l'élément douleur, dans les réactions pleurales en particulier, même cancéreuses.

« Il est euphorisant : les malades s'en disent enchantés ; ils aiment ces onctions ; ils apprécient d'être ensuite enveloppés dans du coton ; le mieux-être qu'ils éprouvent leur fait réclamer deux applications quotidiennes, une pour le jour, une pour la nuit.

« Il est pratique : ne souille pas le linge ; est bien résorbé par la peau ; son odeur est discrète.

« Son innocuité est totale : nous n'avons jamais noté le moindre incident, les téguments en particulier ne souffrent d'aucune irritation. A l'encontre d'autres procédés de révulsion, il n'a pas provoqué d'hémoptysies chez des tuberculeux, même à un stade ultime.

« Enfin et surtout, il suffit dans bien des cas. Quand il ne s'agit que de ces épisodes hivernaux, de ces grippettes, de ces trachéo-bronchites, quand en somme banalement on paie son tribut à la saison, nous réprouvons la surenchère qui fait gaspiller couramment sulfamides ou antibiotiques, et même corticoïdes, inutiles, coûteux, voire périlleux. Nous avons été fort aise de voir rentrer dans l'ordre rapidement des poussées fébriles sans doute virales, authentifiées par la radiologie, dont nul n'ignore surtout chez le jeune la tendance à la régression spontanée, en recourant exclusivement à ce Baume.

« Son action propre n'en est pas moins certaine :

- sur la toux, qu'il contribue à calmer ;
- sur l'expectoration, qu'il favorise et tarit ;
- sur l'élément douleur.

« Nous avons oint des malades graves et des tout-petits. Chez aucun nous n'avons relevé d'ennui. Localement, la peau ne rougit pas, il n'y a pas d'irritation, de prurit. Jamais nous n'avons noté d'agitation chez le nourrisson.

« Il serait d'ailleurs intéressant que ce produit permette dans ces affections une moindre utilisation d'antibiotiques dont l'utilisation incontrôlée peut présenter de redoutables inconvénients.

« Il n'est pas sans intérêt de souligner aussi que, du fait de l'administration par voie cutanée, les risques d'erreurs graves sont évités. On sait combien sont fréquentes les intoxications accidentelles : erreurs de la mère qui se trompe de flacon et croyant donner un sirop anodin, donne un médicament quelquefois dangereux qu'elle avait eu le tort de garder dans sa pharmacie ; enfant qui absorbe pendant l'absence de sa mère toute une bouteille de sirop. »

IV. — Les essais que nous avons effectués

Ils sont assez différents de ceux des deux auteurs que nous venons de citer. Ils correspondent aux données suivantes :

- a) Tous les cas traités étaient des angines blanches ou rouges.
- b) Nous avons utilisé la forme suppositoire, tant pour le *Composé I* que pour le *composé II*.

Dans les deux cas, la formule a été la même :

— Cyclohexyl-phénol	4 %
— Eucalyptol	3 %
— Excipient	q.s. %

La présence d'eucalyptol est destinée à assurer une pénétration rapide du principe actif (travaux de VALETTE). [9, 10]

- c) Nous avons parfois adjoint la forme pastille de gomme, contenant 0,04 % de cyclohexylphénol, additionné de 0,055 % ou 0,17 % d'eucalyptol, et 0,02 % d'un mouillant, en l'espèce le cétylsulfonate de sodium.
- d) Sauf indications spéciales, les malades n'ont pas eu d'autre traitement.



1



2

e) Il nous a été possible de faire avant traitement des essais de résistance des germes isolés à partir des exsudats, grâce à des disques de papier filtre imbibés d'une solution à 1/1.000 de Composé I ou II, soit dans un mélange alcool-acétone, soit dans du propylène-glycol, le disque étant ensuite séché à l'étuve à 60°.

Les photographies (en hors-texte) montrent les résultats obtenus avec ce test :

- photo I : germe sensible au *Composé I* ;
- photo II : témoin.

OBSERVATIONS

Voici, rapportés brièvement, 26 cas (17 traités avec le *Composé I* et 9 avec le *Composé II* ; de plus, dans 5 cas, nous avons associé des pastilles).

• OBS. N° 1 : *M. Les...*, quarante-deux ans

Il présentait une angine blanche intéressant les deux amygdales, avec une température à 39°5-40° depuis la veille.

Nous lui avons ordonné 3 suppositoires (I) le premier jour, 2 ensuite pendant 3 jours.

Dès le troisième jour, la température était normale, la récupération fonctionnelle totale.

Le traitement a été arrêté au bout de 4 jours.

Il y eu rechute la semaine suivante, le traitement a été repris à raison de 2 suppositoires (I) par jour, pendant 5 jours.

Le malade a ensuite repris ses activités.

• OBS. N° 2 : *M. Noe...*, vingt-six ans

Malade présentant un syndrome pseudo-grippal, avec une angine rouge et une température à 38°.

Traité par suppositoires (I) à raison de 2 suppositoires par jour.

Trois jours après, le malade avait repris ses activités.

• OBS. N° 3 : *Mme Bab...*, trente-deux ans

Amygdalite inflammatoire avec gêne à la déglutition, sans température.

Trois suppositoires (I) par jour, pendant 3 jours. Récupération fonctionnelle totale.

• OBS. N° 4 : *Mme Soh..., vingt-huit ans*

Angine blanche récidivant après traitement par suppositoires au bismuth.

Arrêt de tout traitement. Seule prescription 2 suppositoires (I) par jour pendant 3 jours.

Guérison complète. Pas de rechute.

• OBS. N° 5 : *M. Duf..., quarante-cinq ans*

Angine ulcéro-pultacée. Température à 39°. Conduit auditif rouge.

Traitée par suppositoires (I) à raison de 3 suppositoires pendant 5 jours + sulfamides localement dans le nez et les oreilles.

La température est normale après 3 jours de traitement.

Reprise des activités en une semaine.

• OBS. N° 6 : *M. Des..., trente-trois ans*

Rhino-pharyngite sans température, mais entraînant une dysphagie modérée.

Traitée par suppositoires (I) à raison de 2 suppositoires par jour pendant 3 jours.

Pas de rechute.

• OBS. N° 7 : *M. Boi..., quarante-sept ans*

Malade ayant eu une tuberculose pulmonaire du sommet droit il y a 5 ans ; entièrement nettoyé actuellement.

Il présente un état pseudo-grippal, avec pharyngite importante. Asthénie et fébricule à 37°8.

Traité par 3 suppositoires (I) par jour + pastilles au composé II, 6 par jour.

En 5 jours, le syndrome a disparu, seule persiste l'asthénie qui ne disparaîtra que 8 jours plus tard.

• OBS. N° 8 : *M. Cha..., trente ans*

Angine blanche sans température, mais dysphagie importante.

Suppositoires (I) à raison de 2 suppositoires par jour pendant 3 jours.

Le malade a repris ses activités au bout de 5 jours.

• OBS. N° 9 : *M. Dub..., vingt-deux ans*

Angine blanche réagissant en 3 jours à 2 suppositoires (I) par jour.

Pas de rechute.

- OBS. N° 10 : *Mme Nic..., trente ans*

Angine blanche débutante, réagissant à 2 suppositoires (I) pendant 3 jours.
Guérison complète.

- OBS. N° 11 : *M. Gue..., trente-cinq ans*

Rhino-pharyngite fébrile. Le malade est traité par 2 suppositoires (I) par jour pendant 3 jours.

Guérison complète.

- OBS. N° 12 : *M. Per..., cinquante-deux ans*

Ancien tuberculeux pulmonaire, découvert il y a 1 an. Toujours traité par l'Isoniazide. Nettoyage radiologique complet. Présentant actuellement une pharyngite importante entraînant une dysphagie avec température à 37°5-38°.

La radiographie était normale ainsi que la V.S.

Traité par 3 suppositoires (I) par jour, pendant 5 jours + pastilles au composé II.

Malade entièrement rétabli à la fin du traitement.

- OBS. N° 13 : *M. Fag..., vingt ans*

Angine blanche fébrile 39° avec dysphagie. Traitée par 3 suppositoires (I) par jour pendant 2 jours, puis 2 suppositoires le troisième jour.

Guérison complète en 3 jours.

- OBS. N° 14 : *M. Bon..., quarante ans*

Angine blanche, fébrile 39°.

Traitée par 3 suppositoires (I) par jour, pendant 2 jours, puis 2 suppositoires le troisième jour.

Le malade a repris ses activités le cinquième jour.

- OBS. N° 15 : *Mme Bre..., quarante-cinq ans*

Syndrome pseudo-grippal avec toux et expectoration, température 38°-38°5, quelques râles disséminés.

Traité par 3 suppositoires (II) par jour pendant 5 jours + pastilles au composé II (6 pastilles par jour).

Disparition de la fièvre en 3 jours. Guérison complète en 5 jours.

Pas de rechute.

- OBS. N° 16 : *M. Fou..., dix-huit ans*

Rhino-pharyngite avec toux sans expectoration, sans température.

Traitée par 2 suppositoires (II) par jour, pendant 3 jours.

Disparition de tous les signes. La toux persiste encore une semaine, mais guérison complète.

- OBS. N° 17 : *M. Duf..., vingt-huit ans*

Angine blanche avec dysphagie importante, température à 39°, traitée par suppositoires II.

Trois suppositoires les 2 premiers jours. Deux suppositoires le troisième jour.

Guérison complète en 3 jours.

- OBS. N° 18 : *Mme Gre..., trente-cinq ans*

Angine blanche, dysphagique, fébrile, 39°.

Traitée par suppositoires II. Trois suppositoires les deux premiers jour, 2 suppositoires le troisième. Guérison en 3 jours.

- OBS. N° 19 : *Enfant Far..., six ans*

Angine blanche avec pharyngite, dysphagie importante, température à 39°5-40°.

Traitée par suppositoires Enfant (I).

Trois suppositoires par jour pendant 5 jours. Disparition de la fièvre en 3 jours. Guérison complète en 5 jours.

- OBS. N° 20 : *Enfant Cha..., huit ans*

Angine blanche, pharyngite réactionnelle, dysphagie importante, température 39°5-40°.

Traité par suppositoires Enfant (I), 3 suppositoires par jour pendant 5 jours.

Guérison complète à l'arrêt du traitement.

- OBS. N° 21 : *Enfant Bla..., sept ans*

Angine blanche, mêmes signes que les précédents.

Traité par suppositoires Enfant (I), 3 suppositoires par jour pendant 5 jours.

Guérison complète.

- OBS. N° 22 : *M. Che... vingt-sept ans*

Angine rouge avec grosse amygdale cryptique, pas de température, mais dysphagie.

Traité par suppositoires II. Trois suppositoires par jour pendant 4 jours + pastilles au composé II (6 par jour).

Guérison complète en 5 jours.

- OBS. N° 23 : *M. Bon..., seize ans*

Angine blanche, fébrile, 39°.

Traité par suppositoires II, 3 suppositoires par jour pendant 2 jours, 2 suppositoires le troisième jour.

Guérison complète en 3 jours.

- OBS. N° 24 : *M. Cor..., trente-huit ans*

Rhino-pharyngite, non fébrile.

Traité par deux suppositoires II, pendant 3 jours.

Guérison complète.

- OBS. N° 25 : *Mme Bri..., soixante-deux ans*

Broncho-pneumopathie subfébrile 37°8-38° avec toux, expectoration muco-purulente, quelques râles bronchiques gauches.

Traité par suppositoires II, 3 suppositoires par jour pendant 5 jours, en plus Pastilles au composé II (8 par jour).

Les crachats se nettoient, la température cède en 5 jours. Mais persistance de la toux. Les râles ont diminué cependant.

Arrêt du traitement. Rechute 48 heures plus tard.

Reprise du traitement à la même dose, mais pendant une semaine.

Guérison complète.

- OBS. N° 26 : *Mme Lem..., vingt et un ans*

Angine blanche, fébrile, 39°.

Traitée par suppositoires (II), trois suppositoires par jour les deux premiers jours, deux suppositoires le troisième jour.

Guérison complète en 3 jours.

EN CONCLUSION

Les suppositoires I et II ont été fort bien tolérés, tant par les adultes que par les enfants.

Nous avons pu constater que leur pouvoir antibactérien est certain, tant dans les angines que dans les affections broncho-pulmonaires banales.

D'autre part, il est à souligner que nous n'avons constaté aucun phénomène d'accoutumance ni d'allergie.

La rapidité d'amélioration et de guérison ne peut être attribuée à l'évolution spontanée de la maladie. Toute angine la plus banale ne commence à régresser qu'au bout d'environ une semaine. Or, toutes les angines traitées ont commencé à régresser dans les premières quarante-huit heures. Nos malades ont tous pu reprendre leur travail cinq jours après le début de la maladie. Le délai de cinq jours a été fixé de façon systématique pour des raisons d'ordre social, mais bien souvent le malade aurait pu reprendre son travail plus tôt.

Un élément nous a d'autre part particulièrement frappé, c'est l'action antalgique manifeste du médicament. Les phénomènes douloureux (dysphagies, irritations pharyngées) ont disparu dans les trente-six premières heures du traitement.

Ainsi donc, par leurs propriétés, les suppositoires I et II pourraient se placer au premier rang des médications anti-angineuses, d'autant plus qu'ils n'ont aucune toxicité sur le rein, contrairement aux produits bismuthés.

* *

Dans une deuxième série d'essais cliniques, nous avons plus spécialement étudié l'action du Diméthyl-3,5 cyclohexyl-2 phénol (*Composé I*) et du Dicyclohexyl-4,6 méthyl-3 phénol (*Composé II*) sur la numération globulaire chez l'homme.

Ici encore, nous avons utilisé la forme suppositoire.

Nous avons essentiellement recherché l'action des produits sur la numération globulaire de l'homme, fort déjà des travaux que le Professeur Jean SAVEL a réalisés sur l'animal dont nous avons, par ailleurs, rapporté les résultats, et des essais cliniques du Docteur GRENET.

Les diagnostics cliniques des 8 observations présentées sont de moindre importance dans le cas présent ; seule compte la surveillance des malades, afin que nulle autre médication ne leur soit prescrite et ne vienne fausser les résultats.

Nous avons donc arrêté tout traitement une semaine environ avant le premier examen sanguin.

Le lendemain, nous avons prescrit 2 suppositoires par jour de *Composé I* ou *II*, et ce pendant trois jours, durée moyenne du traitement en général comme nous l'avons précédemment rapporté.

A la fin du traitement, un nouvel examen sanguin a été effectué.

Nous n'avons trouvé aucune modification caractéristique de la numération globulaire.

Nos résultats, sur ce point, concordent avec ceux du Professeur Jean SAVEL et ceux du Docteur GRENET.

Le tableau suivant résume ces observations.

NOM DES MALADES	PREMIER EXAMEN (avant traitement)	DEUXIÈME EXAMEN (après 4 jours de traitement)
M. Fra	Hématies 4.200.000	Hématies 4.050.000
(Composé I)	Leucocytes 8.600	Leucocytes 9.400
Mme Bou... ..	Hématies 2.920.000	Hématies 3.440.000
(Composé I)	Leucocytes 4.000	Leucocytes 4.700
M. Lol... ..	Hématies 3.900.000	Hématies 4.150.000
(Composé I)	Leucocytes 5.600	Leucocytes 6.400
Mme Lhy... ..	Hématies 3.950.000	Hématies 4.250.000
(Composé I)	Leucocytes 6.400	Leucocytes 6.000
Mme Lhe... ..	Hématies 4.400.000	Hématies 4.700.000
(Composé II)	Leucocytes 4.800	Leucocytes 9.000
M. Cou... ..	Hématies 2.500.000	Hématies 2.500.000
(Composé II)	Leucocytes 6.200	Leucocytes 6.200
Mme Lan... ..	Hématies 4.200.000	Hématies 4.500.000
(Composé II)	Leucocytes 4.600	Leucocytes 6.800
M. Ama... ..	Hématies 4.200.000	Hématies 5.000.000
(Composé II)	Leucocytes 5.500	Leucocytes 3.600

CONCLUSION GENERALE DES ESSAIS CLINIQUES

Nous ne nous serions pas permis, malgré l'étude expérimentale, de porter un jugement sur la valeur des *Composés I* et *II* en thérapeutique humaine, avec nos seuls essais cliniques, dont nous n'ignorons pas l'insuffisance numérique ; mais nous avons déjà les avis du Professeur CARINCI, du Docteur GRENET et du Docteur BÉRARD.

A leur suite, notre rôle n'a pu qu'apporter une confirmation de l'efficacité et de l'innocuité des composés.

Nous avons eu toutefois la chance d'être le premier à utiliser la forme suppositoire, et d'avoir pu constater l'efficacité de la médication dans les angines banales blanches et rouges.

THEORIES SUR LE MODE D'ACTION

Au terme de ce travail, il nous a paru intéressant de formuler quelques hypothèses destinées à donner une explication satisfaisante pour l'esprit sur le mode d'action des composés étudiés et de tenter de répondre d'une façon toute théorique, nous n'en disconvenons pas, aux questions que l'on ne peut manquer de se poser tout au long de la lecture des résultats expérimentaux et cliniques.

1° A QUOI EST DUE L'ATOXICITÉ DE CES PHÉNOLS ?

Nous pensons qu'ici il faut faire intervenir cette loi chimio-physiologique très générale que la toxicité décroît avec l'encombrement moléculaire, surtout lorsque celui-ci diminue la réactivité de certaines fonctions responsables de la toxicité : ici il s'agit, bien entendu, de la fonction phénol.

2° A QUOI EST DUE L'AUGMENTATION DES PROPRIÉTÉS ANTIBACTÉRIENNES ?

Il peut paraître paradoxal, après avoir annoncé que l'encombrement moléculaire diminuait la réactivité des fonctions phénols, de prétendre que ce même encombrement augmente les propriétés antibactériennes manifestement dues à ces mêmes fonctions.

Cette contradiction apparente peut s'expliquer par le fait que les radicaux cyclohexyl favorisent la pénétration des molécules à l'intérieur des corps bactériens.

On réaliserait ainsi en quelque sorte une concentration sélective de ces composés à l'intérieur même des bactéries.

- 3° LES ESSAIS EXPÉRIMENTAUX « IN VIVO » SUR L'ANIMAL ET LES ESSAIS CLINIQUE ont montré une action sélective sur les affections des voies respiratoires.

Ce fait ne saurait nous étonner, étant donné que le mode d'élimination des composés étudiés est précédé d'une glycuconjugaison. Celle-ci a lieu d'ordinaire dans le foie, mais, en ce qui concerne surtout les phénols, elle se situe principalement au niveau des voies respiratoires et cette localisation qui rejoint la notion classique du rôle antitoxique du poumon explique ce tropisme particulier.

- 4° A QUOI ATTRIBUER LES PROPRIÉTÉS ANTALGIQUES LOCALES ?

Ces propriétés sont l'apanage de pratiquement tous les phénols d'une façon plus ou moins marquée. Nous en avons déjà parlé dans l'historique.

Il est permis de penser que cette action s'exerce principalement au niveau des terminaisons nerveuses sensibles.

Le mécanisme profond nous échappe comme souvent chez des produits similaires.

CONCLUSION

Sans qu'ils prétendent rivaliser avec les antibiotiques majeurs, nous pensons que les produits étudiés doivent à leur non-toxicité, à leur pouvoir bactériostatique très élevé, à leur action antalgique, de présenter un intérêt certain en thérapeutique. Cet intérêt s'affirme dans les affections si souvent rencontrées en pratique courante, pour lesquelles l'emploi d'un antibiotique majeur apparaît une mesure disproportionnée au mal tandis que les autres médications classiques sont d'une insuffisance notoire — leur répétition n'étant d'ailleurs pas toujours dénuée d'inconvénients dûs à leur toxicité.

Nous pouvons citer dans le cadre de ces affections :

- a) les angines banales ;
- b) les rhino-pharyngites ;
- c) les affections pulmonaires saisonnières ;

et cette liste pourrait s'allonger si l'on tient compte du fait que les produits étudiés constituent d'utiles adjuvants des antibiotiques majeurs, qui peuvent à tout moment venir compléter et renforcer leur action dans les cas qui s'avèrent difficiles.

Il suffit d'ailleurs de rassembler les résultats obtenus tant *in vitro* qu'*in vivo* et en clinique pour s'apercevoir que ces composés supportent de façon fort honorable la comparaison avec bien des antibiotiques réputés.

Administrés sous forme percutanée, ces composés amènent localement une sédation de la douleur dont l'effet est souvent précieux, ce qui permet un élargissement de leur emploi thérapeutique dans les arthrites banales aiguës consécutives aux angines, les périarthrites scapulo-humérales, les myalgies diverses polyarthrosiques.

L'intérêt que nous avons trouvé à l'étude de ces composés, dont l'orientation est sensiblement différente des données classiques dans cette matière, nous a engagé à poursuivre un travail dont la présente thèse ne représente qu'une première étape.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
DOMART

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. BÉAUVILLAIN (A.). — *Arch. Int. Pharmacol. et Thérap.*, 1952, XCI (1 et 2), Bruxelles.
 2. BEHRENS (B.) et KARBER (C.) — *Arch. f. Exp. Path. Pharm.*, 1935, 177, p. 379.
 3. ETCHEVERRY. — *Thèse Doct. Pharm.*, Paris, 1958.
 4. GAZAVE (J.M.). — *Pharm. Journ.*, Londres, 1962, p. 337.
 5. GAZAVE (J.M.), BUU HOI (N.P.), PILLOT (J.) et XUONG (N.D.). — *C.R. Ac. Sc. Paris*, 1955, 241, n° 21, p. 1525.
 6. LAMBLIN (S.). — *Thèse Doct. Sc.*, Paris, 1933, p. 206.
 7. LEBEAU (P.) et COURTOIS (G.). — *Traité de Pharmacie Chimique*, Paris, Masson éd.
 8. LEJEUNE (G.). — *Thèse Doct. Sc.*, Paris, 1957.
 9. VALETTE (G.). — *J. de Physiol.*, 1954, 46, p. 51.
 10. VALETTE (G.). — *Act. Pharmacol.*, 1949, I, p. 127.
-

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	9
HISTORIQUE	13
— Les phénols avant l'apparition des bactériostatiques: antiseptie et indice phénol	13
— Les phénols après l'apparition des sulfamides et des antibiotiques . .	15
ETUDE CHIMIQUE DES CYCLOHEXYLS-PHÉNOLS	17
— 1) Le Diméthyl-3,5 cyclohexyl-2 phénol (Composé I)	17
— 2) Le Dicyclohexyl-4,6 méthyl-3 phénol (Composé II)	18
ETUDE TOXICOLOGIQUE	21
Composé I. — Détermination de la dose léthale médiale aiguë (DLA 50)	22
Composé I. — Détermination de la dose léthale médiale chronique (DLA 50)	24
Composé II. — Détermination de la dose léthale médiale aiguë (DLA 50)	26
Composé II. — Détermination de la dose léthale médiale chronique (DLA 50)	28
— Intoxication aiguë et chronique	30
— Etude de la tolérance locale	32
— Recherches des effets éventuels sur les éléments figurés du sang . .	34
ETUDE DE L'ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE "IN VITRO"	35
— A) Evaluation de l'activité antiseptique	35
— B) Etude de l'activité bactériostatique	39
ETUDE DE L'ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE "IN VIVO" sur le <i>Diplococcus pneumoniae</i> chez la souris	47
Principe de la méthode	47
Technique utilisée	47
ETUDE DE L'EFFET ANTALGIQUE	51
Principe de la méthode	51
Réalisation pratique	51
Expérimentation	51
Conclusion	52

AUTRES PROPRIÉTÉS	55
ESSAIS CLINIQUES	57
— Le Professeur CARINCI	57
— Le Docteur GRENET	58
— Le Docteur Jacques BÉRARD	63
— Les essais que nous avons effectués	64
— Observations	65
THÉORIES SUR LE MODE D'ACTION	73
CONCLUSION	75
BIBLIOGRAPHIE	77